FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atamax 10 mg cápsulas duras EFG
Atamax 18 mg cápsulas duras EFG
Atamax 25 mg cápsulas duras EFG
Atamax 40 mg cápsulas duras EFG
Atamax 60 mg cápsulas duras EFG
Atamax 80 mg cápsulas duras EFG
Atamax 100 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Atamax 10 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 10 mg de atomoxetina equivalente a 11,43 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Atamax 18 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 18 mg de atomoxetina equivalente a 20,57 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Atamax 25 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 25 mg de atomoxetina equivalente a 28,57 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Atamax 40 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 40 mg de atomoxetina equivalente a 45,71 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Atamax 60 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 60 mg de atomoxetina equivalente a 68,57 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Atamax 80 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 80 mg de atomoxetina equivalente a 91,42 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Atamax 100 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 100 mg de atomoxetina equivalente a 114,28 mg de hidrocloruro de atomoxetina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Atamax 10 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 3 (de longitud 15,7 ± 0,4 mm), con una tapa blanca opaca con '10' impreso en tinta negra y un cuerpo blanco opaco con 'mg' impreso en tinta negra.

Atamax 18 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 3 (de longitud 15,7 ± 0,4 mm), con una tapa amarilla opaca con '18' impreso en tinta negra y un cuerpo blanco opaco con ‘mg’ impreso en tinta negra.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Atamax 25 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 3 (de longitud 15,7 ± 0,4 mm), con una tapa azul opaco con '25' impreso en tinta negra y un cuerpo blanco opaco con 'mg' impreso en tinta negra.

Atamax 40 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 3 (de longitud 15,7 ± 0,4 mm), con una tapa azul opaco con '40' impreso en tinta negra y un cuerpo azul opaco con 'mg' impreso en tinta negra.

Atamax 60 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 2 (de longitud 17,6 ± 0,4 mm), con una tapa azul opaco con '60' impreso en tinta negra y un cuerpo amarillo opaco con 'mg' impreso en tinta negra.

Atamax 80 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 2 (de longitud 17,6 ± 0,4 mm), con una tapa marrón opaco con '80' impreso en tinta negra y un cuerpo blanco opaco con 'mg' impreso en tinta negra.

Atamax 100 mg cápsulas duras EFG
Cápsula de gelatina dura que contiene polvo blanco de tamaño Nº 1 (de longitud 19,1 ± 0,4 mm), con una tapa marrón opaco con '100' impreso en tinta negra y un cuerpo marrón opaco con 'mg' impreso en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Atamax está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH, tales como pediatras, psiquiatras infantiles o psiquiatras. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios actuales de DSM o las directrices incluidas en ICD.

En los adultos, debería confirmarse la presencia de síntomas de TDAH ya existentes en la infancia. Sería deseable que fueran corroborados por una tercera parte y no debería iniciarse el tratamiento con Atamax cuando la verificación de los síntomas del TDAH en la infancia sean dudosos. No puede hacerse un diagnóstico basándose solamente en la presencia de uno o más síntomas del TDAH. Los pacientes deberían tener TDAH al menos de gravedad moderada según el juicio clínico, demostrado al menos por un deterioro funcional moderado en 2 o más ámbitos (por ejemplo, social, académico y/o desempeño laboral), afectando a varios aspectos de la vida de la persona.

Información adicional para el uso seguro de este medicamento: Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales, y está destinado a estabilizar a los pacientes con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado.

El tratamiento farmacológico no está indicado para todos los pacientes con este síndrome y la decisión de utilizar el medicamento deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas y el trastorno del paciente, en relación con su edad y la persistencia de los síntomas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Atamax puede administrarse como una dosis única por la mañana. Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (tolerancia [p. ej. náuseas o somnolencia] o eficacia) cuando estén tomando una única dosis de Atamax podrían beneficiarse de tomarla dos veces al día, en dosis divididas equitativamente por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.

Población pediátrica:

Posología para población pediátrica hasta 70 kg de peso corporal:
El tratamiento con Atamax 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. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de atomoxetina). No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg. En algunos casos podría ser apropiado continuar el tratamiento hasta la edad adulta.

Posología para población pediátrica con más de 70 kg de peso corporal:
El tratamiento con Atamax 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. La dosis de mantenimiento recomendada es de 80 mg. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 80 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg.
No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg.

Adultos:
El tratamiento con Atamax 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 diaria recomendada es de 80 mg a 100 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg.

Información adicional para el uso seguro de este medicamento:

Evaluación antes del tratamiento:
Antes de la prescripción, es necesario tener un historial médico apropiado del paciente y llevar a cabo una evaluación inicial del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y frecuencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.4).

Seguimiento:
El estado cardiovascular debería ser revisado con regularidad con el registro de la presión arterial y del pulso tras cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses. En población pediátrica es aconsejable el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para la hipertensión (ver sección 4.4).

Retirada del tratamiento:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el programa de estudios no se han descrito síntomas de abstinencia. En los casos en que aparezcan efectos adversos significativos, se podrá interrumpir abruptamente el tratamiento con atomoxetina; en los demás casos, la dosis del medicamento podrá reducirse en un periodo de tiempo apropiado.

El tratamiento con Atamax no es necesariamente indefinido. Transcurrido un año, debe realizarse una revaluación de la necesidad de continuar con el tratamiento, sobre todo cuando el paciente ha alcanzado una respuesta estable y satisfactoria.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:
No se ha evaluado sistemáticamente el uso de atomoxetina en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), tanto la dosis inicial como la dosis recomendada se deben reducir hasta el 50 % de la dosis habitual. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), la dosis inicial y recomendada se deben reducir hasta el 25 % de la dosis habitual (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal:
Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal tuvieron una mayor exposición sistémica a atomoxetina que los sujetos sanos (alrededor de un 65 % de incremento), si bien no hubo diferencia cuando dicha exposición se corrigió en función de la dosis por mg/kg. Por tanto, Atamax se puede administrar a pacientes con TDAH que tengan una enfermedad renal de fase terminal o insuficiencia renal de menor grado, utilizando para ello la pauta posológica habitual. Atomoxetina puede exacerbar la hipertensión en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Aproximadamente un 7 % de los individuos de raza caucasiana tienen un genotipo que corresponde con una enzima CYP2D6 no funcional (llamados metabolizadores lentos de CYP2D6). Los pacientes con este genotipo tienen una exposición a atomoxetina varias veces aumentada si se compara con pacientes con una enzima funcional. Los metabolizadores lentos tendrán por lo tanto un riesgo mayor de reacciones adversas (ver secciones 4.8 y 5.2). Para aquellos pacientes en los que se conozca que su genotipo es de metabolizadores lentos puede considerarse una dosis de inicio menor y un escalado de dosis más lento.

Población pediátrica menor de seis años de edad:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de atomoxetina en niños menores de 6 años. Por consiguiente, no se debe utilizar Atamax en niños menores de 6 años de edad (ver sección 4.4).

Forma de administración

Administración oral.

Atamax puede administrarse con o sin alimentos.
Las cápsulas no deben abrirse y el contenido del interior de las cápsulas no se debe extraer ni tomar de ninguna otra forma.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento con IMAOs. El tratamiento con IMAOs no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina. Atomoxetina no se debe utilizar 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.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves (ver sección 4.4 – Efectos cardiovasculares). Los trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, fallo cardíaco, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma (ver sección 4.4 - Efectos cardiovasculares).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome serotoninérgico:
Se ha notificado síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN], inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], otros IRSN, triptanes, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos). Si está justificado el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante el pronto reconocimiento de los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Comportamiento suicida:
Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los pacientes que están siendo tratados de TDAH debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

Muerte súbita y anormalidades cardíacas preexistentes:
Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anormalidades cardíacas estructurales que estaban tomando atomoxetina a las dosis habituales. Aunque algunas anormalidades cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anormalidades cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

Efectos cardiovasculares:
Atomoxetina puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial. La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la presión arterial (media < 5 mmHg) (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en TDAH muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes, y 6-10% adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y presión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos mostró que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de los adultos que experimentaron dichos cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Los cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica.

Como resultado de estos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la presión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debe seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves (ver sección 4.3 Contraindicaciones-Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares graves). Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor torácico de esfuerzo, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.5 y 4.8).

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o presión arterial.

Efectos cerebrovasculares:
En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la presión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.

Efectos hepáticos:
Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia. También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con Atamax en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático, y no se debe reiniciar el tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Síntomas psicóticos o maníacos:

Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía por la administración de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que Atamax cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.

Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional:

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con atomoxetina frente a aquellos tratados con placebo. En ensayos clínicos en niños tratados con atomoxetina se observó labilidad emocional con mayor frecuencia que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.
Se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física o comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Se debe aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos tratados con atomoxetina que avisen a un profesional sanitario de inmediato si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, particularmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos deben evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento.

Posibles acontecimientos alérgicos:

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

Irritante ocular:

Las cápsulas no están destinadas a ser abiertas. La atomoxetina es un irritante ocular. En caso de que el contenido de las cápsulas entre en contacto con el ojo, el ojo afectado se debe enjuagar inmediatamente con agua, y obtener consejo médico. Las manos y cualquier superficie potencialmente contaminada deben lavarse lo antes posible.

Convulsiones:

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes que desarrollen episodios convulsivos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas para los que no se identifique otra causa.

Crecimiento y desarrollo:

Se debe monitorizar el crecimiento y el desarrollo en niños y adolescentes durante el tratamiento con atomoxetina . Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics:

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con TDAH y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con TDAH y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con TDAH y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos raros postcomercialización de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina (ver sección 4.8).

Los pacientes tratados de TDAH con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

Población pediátrica menor de seis años de edad:

Atomoxetina no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

Otros usos terapéuticos:

Atomoxetina no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad dado que los resultados de las ensayos clínicos efectuados en adultos, en los que el TDAH no está presente, no mostraron efecto comparado con placebo (ver sección 5.1).

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre atomoxetina

Medicamentos serotoninérgicos

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en combinación con medicamentos serotoninérgicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), opioides como tramadol y antidepresivos tetracíclicos o tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una situación que amenaza potencialmente la vida (ver sección 4.4).

IMAOs:

Atomoxetina no se debe utilizar junto con IMAOs (ver sección 4.3).

Inhibidores CYP2D6 (ISRS (por ejemplo fluoxetina, paroxetina), quinidina, terbinafina):

En los pacientes que reciban estos medicamentos, la exposición a atomoxetina puede ser de 6 a 8 veces mayor y la $C_{ss\ max}$ de 3 a 4 veces mayor, porque se metaboliza por la vía de CYP2D6. Puede ser necesario un escalado de dosis más lento y una dosis final menor de atomoxetina en pacientes que estén tomando otros inhibidores de CYP2D6. Si tras el escalado hasta la dosis adecuada de atomoxetina se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

prescribe o se discontinúa el tratamiento con un inhibidor del CYP2D6, se deberán reevaluar la respuesta clínica y la tolerabilidad para estos pacientes y determinar si se requieren ajustes de dosis.

Se aconseja precaución cuando se combine atomoxetina con inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450 distintos al CYP2D6 en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6 puesto que se desconoce el riesgo del aumento clínicamente relevante a la exposición de atomoxetina en vivo.

Salbutamol (u otros agonistas beta$_2$)
Atomoxetina se debe administrar con precaución en pacientes que estén siendo tratados con salbutamol (u otro agonista beta$_2$) a dosis altas mediante un nebulizador o por vía sistémica porque puede potenciar los efectos cardiovasculares.

Se han encontrado hallazgos contradictorios en cuanto a ésta interacción. Salbutamol administrado de forma sistémica (600 µg i.v. durante más de 2 horas) en combinación con atomoxetina (60 mg dos veces al día durante 5 días) indujo incrementos en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. Estos efectos fueron más marcados después de la administración conjunta inicial de salbutamol y atomoxetina pero regresaron a los niveles basales tras 8 horas. Sin embargo, en un estudio realizado en adultos sanos de raza asiática, los cuales eran metabolizadores rápidos de atomoxetina, los efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de una dosis inhalada estándar de salbutamol (200 µg) no se vieron incrementados por la administración conjunta de atomoxetina a corto plazo (80 mg una vez al día durante 5 días). De manera similar, la frecuencia cardíaca tras múltiples inhalaciones de salbutamol (800 µg) no fue distinta en presencia o ausencia de atomoxetina.

Se debe prestar atención al control de la frecuencia cardíaca y presión arterial, y los ajustes de dosis pueden ser justificados, bien por atomoxetina o salbutamol (u otros agonistas beta$_2$) en el caso de aumentos significativos en la frecuencia cardíaca o presión arterial durante la administración conjunta de estos medicamentos.

Existe un riesgo potencial de prolongación del intervalo QT cuando atomoxetina se administra con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (como neurolépticos, antiarrítmicos de clase IA y III, moxifloxacino, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepresivos tricíclicos, litio o cisaprida), medicamentos que provocan desequilibrio electrolítico (como diuréticos tiazídicos) y medicamentos que inhiben el CYP2D6.

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. Se deberá tener precaución en aquellos pacientes que estén tratados con medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de convulsiones (como antidepresivos tricíclicos o ISRSs, neurolépticos, fenotiazinas o butirofenona, mefloquina, cloroquina, bupropión o tramadol) (ver sección 4.4). Además, se debe tener precaución cuando se deje de tomar un tratamiento concomitante con benzodiazepinas, debido a las posibles convulsiones por abstinencia.

Medicamentos antihipertensivos:
Atomoxetina debe usarse con precaución con medicamentos antihipertensivos. Debido al posible aumento de la presión arterial, atomoxetina puede reducir la efectividad de los medicamentos antihipertensivos/ medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. Se debe prestar atención al control de la presión arterial y puede estar justificado hacer una revisión del tratamiento de atomoxetina o de los medicamentos antihipertensivos en el caso de que se produzcan cambios significativos en la presión arterial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vasotensores o medicamentos que aumentan la presión arterial:

Debido a su posible efecto sobre el incremento de la presión arterial, atomoxetina debe utilizarse con precaución junto con vasodilatadores o medicamentos que puedan aumentar la presión arterial (como salbutamol). Se debe prestar atención a la monitorización de la presión arterial y puede estar justificado hacer una revisión del tratamiento de atomoxetina o de los vasotensores en el caso de que se produzcan cambios significativos en la presión arterial.

Medicamentos que actúan sobre la noradrenalina:

Los medicamentos que actúen sobre la noradrenalina deben utilizarse con precaución cuando se administren conjuntamente con atomoxetina puesto que puede darse un efecto sinérgico o aditivo en sus efectos farmacológicos. Ejemplos de dichos medicamentos incluyen antidepresivos tales como imipramina, venlafaxina y mirtazapina o descongestivos tales como pseudoefedrina o fenilefrina.

Medicamentos que actúan sobre el pH gástrico:

Los medicamentos que elevan el pH gástrico (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio, omeprazol) no tuvieron efecto alguno sobre la biodisponibilidad de atomoxetina.

Medicamentos con elevada unión a las proteínas plasmáticas:

Se llevaron a cabo estudios *in vitro* de desplazamiento de medicamentos con atomoxetina y otros fármacos que se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas a las concentraciones terapéuticas. Warfarina, ácido acetilsalicílico, fenitoína, o diazepam no afectaron la unión de atomoxetina a la albúmina humana. De manera similar, atomoxetina no afectó la unión de estos compuestos a la albúmina humana.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general los estudios en animales, no indican que se produzcan efectos perjudiciales directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Para atomoxetina, los datos clínicos de exposición en el embarazo son limitados. Estos datos no son suficientes para indicar asociación o no entre atomoxetina y resultados adversos del embarazo y/o lactancia. Atomoxetina no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo sobre el feto.

Lactancia

Atomoxetina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas. Se desconoce si atomoxetina se excreta en la leche humana. Debido a la falta de datos, se deberá evitar la administración de atomoxetina durante el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinas son limitados. Atomoxetina tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La administración de atomoxetina ha sido asociada con una mayor tasa de fatiga, somnolencia, y mareo en comparación con placebo en pacientes pediátricos y adultos. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan especial cuidado al conducir o utilizar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su comportamiento no se ve afectado por atomoxetina.

4.8. Reacciones adversas

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos pediátricos controlados con placebo, la cefalea, el dolor abdominal[1] y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina y se comunican en aproximadamente un 19%, 18 % y 16 % de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la interrupción del tratamiento (las tasas de interrupción son del 0,1 % en el caso de cefalea, 0,2 % en el caso del dolor abdominal, y del 0,0 % en cuanto a la disminución del apetito). El dolor abdominal y la disminución del apetito son normalmente transitorios.

Asociado con la disminución del apetito, algunos pacientes experimentaron un retraso en el crecimiento tanto en términos de ganancia de peso como en altura al iniciarse el tratamiento. En promedio, tras un descenso inicial en la ganancia de peso y altura, los pacientes tratados con atomoxetina recuperaron el peso y altura media esperados de acuerdo con los valores basales durante el tratamiento a largo plazo.

La aparición de náuseas, vómitos y somnolencia[2] se puede producir en aproximadamente de un 10 % a un 11 % de los pacientes, particularmente durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, estos episodios fueron normalmente de leves a moderados en cuanto a gravedad y de carácter transitorio, y no originaron un número significativo de interrupciones del tratamiento (tasas de interrupción ≤ 0,5 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo tanto en pacientes pediátricos como en adultos, los pacientes que tomaron atomoxetina experimentaron incrementos en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial sistólica y diastólica (ver sección 4.4).

Debido a su efecto sobre el tono noradrenérgico, se han comunicado casos de hipotensión ortostática (0,2 %) y síncope (0,8 %) en pacientes tratados con atomoxetina. Se debe tener precaución cuando se administre atomoxetina a pacientes que tengan una situación que pueda predisponerles a la hipotensión.

La siguiente tabla se basa en los acontecimientos adversos comunicados y en los parámetros analíticos obtenidos de los ensayos clínicos así como en las notificaciones espontáneas postcomercialización en niños y adolescentes:

Lista tabulada de reacciones adversas

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Anorexia (pérdida de apetito)			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos psiquiátricos		Irritabilidad, cambios de humor, insomnio[3], agitación *, ansiedad, depresión y estado de ánimo depresivo *, tics *	Acontecimientos relacionados con el suicidio, agresividad, hostilidad, labilidad emocional *, psicosis (incluyendo alucinaciones) *		Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, somnolencia[2]	Mareos	Síncope, temblores, migraña, parestesia *, hipoestesia *, convulsiones**		
Trastornos oculares		Midriasis	Visión borrosa		
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT **		
Trastornos vasculares				Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (ver sección 4.4)		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal[1], vómitos, náuseas	Estreñimiento, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina en sangre*	Alteración/ aumento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo*	
Trastornos de la piely del tejido subcutáneo		Dermatitis, prurito, erupción	Hiperhidrosis, reacciones alérgicas		
Trastornos renales y urinarios				Micción entrecortada, retención urinaria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo, dolor genital en varones	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, letargia, dolor torácico (ver sección 4.4)	Astenia		
Exploraciones complementarias	Presión arterial aumentada[4], frecuencia cardíaca aumentada[4]	Descenso de peso			

[1]También incluye dolor abdominal superior, malestar de estómago, malestar abdominal y malestar epigástrico

[2]También incluye sedación

[3]Incluye insomnio inicial, intermedio y terminal (despertares matutinos precoces)

[4]Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y presión arterial están basados en medidas de las constantes vitales.

*Ver sección 4.4

**Ver secciones 4.4 y 4.5

Metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6:

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2% de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: disminución del apetito (24,1% de ML, 17,0% de MR); insomnio combinado (incluyendo insomnio, insomnio intermedio e insomnio inicial, 14,9% de ML, 9,7% de MR); depresión combinada (incluyendo depresión, depresión mayor, síntomas depresivos, humor depresivo y disforia, 6,5% de los ML y 4,1% de los MR), disminución del peso (7,3% de los ML, 4,4% de los MR), estreñimiento (6,8% de los ML, 4,3 % de los MR); temblores (4,5%de los ML, 0,9% de los MR); sedación (3,9% de los ML, 2,1% de los MR), excoriación (3,9% de los ML, 1,7% de los MR); enuresis (3,0 % de los ML, 1,2% de los MR); conjuntivitis (2,5% de los ML, 1,2% de los MR); síncope (2,5% de los ML, 0,7% de los MR); despertares matutinos precoces (2,3% de los ML, 0,8% de los MR); midriasis (2,0% de los ML, 0,6% de los MR). El siguiente acontecimiento no cumplió los criterios anteriormente expuestos, pero es digno de mención: trastorno de ansiedad generalizada (0,8% de los ML y 0,1% de los MR). Además, en los ensayos que duraron hasta 10 semanas, la pérdida de peso fue más pronunciada en metabolizadores lentos (valor medio de 0,6 kg en MR y de 1,1 kg en ML).

Adultos:

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en adultos con TDAH, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con atomoxetina según la clasificación por órganos y sistema fueron: gastrointestinales, del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥5%) fueron disminución del apetito (14,9%), insomnio (11,3%), cefalea (16,3%), boca seca (18,4%) y náuseas (26,7%). La mayor parte de estas reacciones fueron de gravedad leve o moderada y las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como graves fueron náuseas, insomnio, fatiga y cefalea. La retención urinaria o la micción intermitente en adultos deberían considerarse potencialmente relacionada con atomoxetina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En la siguiente tabla se incluyen efectos indeseables basados en la comunicación de reacciones adversas y en las pruebas analíticas procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas post-comercialización en adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas
Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Clasificación por órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio[2]	Agitación*, disminución de la libido, trastornos del sueño, depresión y estado de ánimo depresivo*, ansiedad	Acontecimientos relacionados con el suicidio*, agresividad, hostilidad y labilidad emocional*, inquietud, tics *	Psicosis (incluyendo alucinaciones)*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia (incluyendo sedación), temblor	Síncope, migraña, hipoestesia*	Crisis**
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia	Prolongación del intervalo QT **	
Trastornos vasculares		Rubefacción, sofocos	Frialdad periférica	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca, náuseas	Dolor abdominal[1], estreñimiento, dispepsia, flatulencia, vómitos		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares				Alteración/ incremento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo, aumento de la bilirrubina en sangre*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, hiperhidrosis, erupción	Reacciones alérgicas[4], prurito, urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios		Disuria, polaquiuria, micción entrecortada, retención urinaria	Micción urgente	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dismenorrea, trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil, prostatitis, dolor genital masculino	Insuficiencia eyaculatoria, menstruación irregular, orgasmos anormales	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Astenia, fatiga, letargo, escalofríos, sensación de inquietud, irritabilidad, sed	Sensación de frio, dolor torácico (ver sección 4.4)	
Exploraciones complementarias	Presión arterial aumentada[3], frecuencia cardíaca aumentada[3]	Descenso de peso		

[1]También incluye dolor abdominal superior, malestar de estómago, malestar abdominal y malestar epigástrico.

[2]También incluye insomnio inicial, intermedio y terminal (despertares matutinos precoces).

[3]Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y presión arterial están basados en medidas de las constantes vitales.

[4]Incluye reacciones anafilácticas y edema angioneurótico.

*Ver sección 4.4

**Ver sección 4.4 y 4.5

<u>Metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2 % de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: visión borrosa (3,9% de ML, 1,3% de MR), boca seca (34,5% de ML, 17,4% de MR), estreñimiento (11,3% de ML, 6,7% de MR), sensación de inquietud (4,9% de ML, 1,9% de MR), disminución del apetito (23,2% de ML, 14,7% de MR), temblor (5,4% de ML, 1,2% de MR), insomnio (19,2% de ML, 11,3% de MR), trastornos del sueño (6,9% de ML, 3,4% de MR), insomnio intermedio (5,4% de ML, 2,7% de MR), insomnio terminal (3% de ML, 0,9% de MR), retención urinaria (5,9% de ML, 1,2% de MR), disfunción eréctil (20,9% de ML, 8,9% de MR), trastornos en la eyaculación (6,1% de ML, 2,2% de MR), hiperhidrosis (14,8% de ML, 6,8% de MR), frialdad periférica (3% de ML, 0,5% de MR).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Durante la experiencia postcomercialización, se han comunicado casos de sobredosis agudas y crónicas no mortales con atomoxetina sola. Los síntomas más frecuentemente notificados tanto para sobredosis agudas como crónicas fueron síntomas gastrointestinales, somnolencia, mareos, temblor y comportamiento anormal. Se han notificado también hiperactividad y agitación. También se observaron signos y síntomas consistentes con una activación de leve a moderada del sistema nervioso simpático (por ejemplo taquicardia, aumento de la presión arterial, midriasis, boca seca) y se han notificado casos de prurito y erupción. La mayoría de los acontecimientos fueron de carácter leve a moderado. En algunos casos de sobredosis con atomoxetina se han comunicado crisis convulsivas y en muy raras ocasiones prolongación del intervalo QT y síndrome serotoninérgico. También se han comunicado casos de sobredosis mortales agudas en ingestiones mixtas de atomoxetina y como mínimo otro medicamento.
La experiencia clínica de sobredosis de atomoxetina es limitada.

Tratamiento

Se debe establecer una vía aérea. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción si es administrado durante la hora posterior a la ingestión. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con las medidas sintomáticas y de soporte adecuadas. El paciente deberá permanecer en observación durante un mínimo de 6 horas. Dado que atomoxetina se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis sea una medida útil en el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, simpaticomiméticos de acción central, Código ATC: N06BA09.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Atomoxetina es un inhibidor potente y altamente selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina, su presumible mecanismo de acción, sin que actúe directamente sobre los transportadores de serotonina o dopamina. Atomoxetina tiene una mínima afinidad sobre otros receptores noradrenérgicos o sobre otros transportadores de neurotransmisores o receptores. Atomoxetina tiene dos metabolitos oxidativos principales: 4-hidroxiatomoxetina y N-desmetilatomoxetina. 4-hidroxiatomoxetina es equipotente a atomoxetina como inhibidor del transportador de noradrenalina, pero a diferencia de atomoxetina, este metabolito también ejerce una cierta actividad inhibitoria en el transportador de serotonina. Sin embargo, es probable que cualquier efecto sobre este transportador sea mínimo, puesto que la mayoría de 4-hidroxiatomoxetina es posteriormente metabolizada, por lo que circula en plasma a concentraciones mucho menores (1% de la concentración de atomoxetina en los metabolizadores rápidos y 0,1% de la concentración de atomoxetina en metabolizadores lentos). N-desmetilatomoxetina tiene sustancialmente menos actividad farmacológica comparada con atomoxetina. Circula en el plasma a menores concentraciones en los metabolizadores rápidos, y a concentraciones comparables al fármaco de partida en el estado de equilibrio en los metabolizadores lentos.

Atomoxetina no es un medicamento psicoestimulante y tampoco es un derivado anfetamínico. En un estudio en adultos, con diseño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, sobre potencial de abuso en el que se comparaban los efectos de atomoxetina con los de placebo, atomoxetina no estuvo asociada con un modelo de respuesta que sugiriera propiedades estimulantes o euforizantes.

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

Atomoxetina ha sido estudiada en ensayos en más de 5.000 niños y adolescentes con TDAH. La eficacia a corto plazo de atomoxetina en el tratamiento del TDAH se estableció inicialmente en 6 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de seis a nueve semanas de duración. Se evaluaron los signos y síntomas del TDAH comparando el cambio medio entre el valor basal y el final, en pacientes tratados con atomoxetina y en los pacientes tratados con placebo. En cada uno de los seis ensayos, atomoxetina fue superior de forma estadísticamente significativa a placebo en la reducción de los signos y síntomas de TDAH.

Adicionalmente, se demostró la eficacia de atomoxetina en el mantenimiento de la respuesta a los síntomas en un ensayo controlado con placebo, de un año de duración, con más de 400 niños y adolescentes, realizado principalmente en Europa (aproximadamente 3 meses de tratamiento agudo con diseño abierto, seguido por 9 meses de tratamiento de mantenimiento doble ciego controlado con placebo). La proporción de pacientes que recayeron tras 1 año de tratamiento fue de 18,7 % y 31,4 % (atomoxetina y placebo, respectivamente). Tras 1 año de tratamiento con atomoxetina, los pacientes que continuaron otros 6 meses más con el fármaco tuvieron una menor probabilidad de recaer o de experimentar un retorno parcial de la sintomatología, comparado con aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento activo o que se pasaron a placebo (2% frente a un 12% respectivamente). En niños y adolescentes, se debe realizar una valoración periódica de la necesidad de continuar con el tratamiento durante el tratamiento a largo plazo.

Atomoxetina fue eficaz tanto en una sola dosis diaria, como en dosis divididas administradas por la mañana y a última hora de la tarde/primera hora de la noche. Atomoxetina administrada una vez al día demostró una reducción estadísticamente significativa mayor en la gravedad de los síntomas de TDAH comparado con placebo, a juicio de profesores y padres

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios con el comparador activo:
En un estudio pediátrico de 6 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, para probar la no inferioridad de atomoxetina con un comparador estándar de liberación prolongada, metilfenidato, se vio como el comparador mostraba estar asociado con una tasa de respuesta superior comparándolo con atomoxetina. El porcentaje de pacientes clasificados como respondedores fue 23,5% (placebo), 44,6% (atomoxetina) y 56,4% (metilfenidato). Ambos, atomoxetina y el comparador fueron estadísticamente superiores al placebo y metilfenidato fue estadísticamente superior a atomoxetina (p=0,016). Sin embargo, este estudio excluyó a aquellos pacientes que fueron no respondedores.

Población adulta

Atomoxetina ha sido estudiada en ensayos clínicos en más de 4.800 adultos que cumplían los criterios diagnósticos de DSM-IV para TDAH. La eficacia a corto plazo de atomoxetina en el tratamiento de adultos, fue establecida en seis ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de diez a dieciséis semanas de duración. Se evaluaron los signos y síntomas de TDAH comparando el cambio medio entre el valor basal y el final, en pacientes tratados con atomoxetina y los tratados con placebo. En cada uno de los seis ensayos, atomoxetina fue superior de forma estadísticamente significativa a placebo en la reducción de los signos y síntomas de TDAH (Tabla X). En los 6 estudios a corto plazo, los pacientes tratados con atomoxetina mostraron una mayor mejoría estadísticamente significativa al final del estudio según la impresión clínica global de gravedad (CGI-S) comparada a la de los pacientes tratados con placebo, y una mayor mejoría estadísticamente significativa en el funcionamiento relativo a TDAH en los 3 estudios a corto plazo en los que esto fue evaluado (Tabla X). La eficacia a largo plazo fue confirmada en 2 estudios controlados con placebo de seis meses de duración, pero no fue demostrada en un tercer ensayo (Tabla X).

Tabla X Cambios medios en la medición de eficacia de estudios controlados con placebo

Cambios desde el inicio en pacientes con al menos una puntuación post basal (LOCF)								
			CAARS-Inv:SV o AISRS[a]		**CGI-S**		**AAQoL**	
Estudio	**Tratamiento**	**N**	**Cambio Medio**	**valor p**	**Cambio medio**	**valor p**	**Cambio Medio**	**valor p**
Estudios a corto plazo								
LYAA	ATX PBO	133 134	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-
LYAO	ATX PBO	124 124	-10,5 -6,7	0,002	-0,9 -0,5	0,002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-1,0 -0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8,7 -5,6	<0,001	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10,7 -7,2	<0,001	-1,1 -0,7	<0,001	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14,3 -8,8	<0,001	-1,3 -0,8	<0,001	12,83 8,20	<0,001
Estudios a largo plazo								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

LYCW	ATX PBO	113 120	-14,3 -8,3	<0,001	-1,2 -0,7	<0,001	-	-

Abreviaturas: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoxetina; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version, Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = last observation carried forward; PBO = placebo.
[a] Los resultados mostrados para el studio LYBY son de la escala AISRS; y los resultados de los demás estudios son de la escala CAARS-Inv:SV.

En los análisis de sensibilidad que utilizan el método de arrastre hacia delante del valor inicial donde no hubo medidas post basales (p. ej. todos los pacientes tratados), los resultados fueron consistentes con los resultados mostrados en la Tabla X.

Usando una variedad de definiciones a priori y posteriormente, tanto en los 6 estudios a corto plazo, como en los 2 estudios válidos a largo plazo, en los análisis de respuesta clínicamente significativa, los pacientes tratados con atomoxetina mostraron tasas mayores de respuesta clínicamente significativa frente a los pacientes tratados con placebo (Tabla Y).

Tabla Y Número (n) y porcentaje de pacientes cumpliendo los criterios de respuesta en estudios controlados con placebo

Grupo Tratamiento	Respuesta definida como mejora de al menos 1 punto en CGI-S			Respuesta Definida como Mejora del 40% en la Puntuación Final CAARS-Inv:SVat		
	N	n (%)	valor p	N	n (%)	valor p
Agrupación de estudios a corto plazo[a]						
ATX PBO	640 652	401 (62,7%) 283 (43,4%)	<0,001	841 851	347 (41,3%) 215 (25,3%)	<0,001
Agrupación de estudios a largo plazo[a]						
ATX PBO	758 611	482 (63,6%) 301 (49,3%)	<0,001	663 557	292 (44,0%) 175 (31,4%)	<0,001

[a]Incluye todos los estudios en la Tabla X excepto: 2 estudios a corto plazo en pacientes con trastornos comórbidos que excluye el análisis de respuesta CGI-S (LYBY, LYDQ); 1 estudio a corto plazo excluye análisis de respuesta CAARS en el cual la escala CAARS no fue utilizada (LYBY).

En dos de los estudios a corto plazo se incluyeron a pacientes con TDAH y comorbilidad de abuso de alcohol o trastorno de ansiedad social, y en ambos estudios los síntomas del TDAH mejoraron. En el estudio de comorbilidad de abuso de alcohol, no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en lo que refiere a comportamientos asociados al uso de alcohol. En el estudio de ansiedad comórbida, la condición de ansiedad no empeoró con el tratamiento con atomoxetina.

La eficacia de atomoxetina en el mantenimiento de la respuesta fue demostrada en un estudio en el que tras un periodo inicial de tratamiento activo de 24 semanas, los pacientes que habían presentado una respuesta clínicamente significativa (definida como una mejora en la puntuaciones de la CAARS-Inv:SV y de la escala CGI-S) fueron aleatorizados a recibir atomoxetina o placebo como tratamiento doble ciego durante 6 meses adicionales. Una mayor proporción de pacientes tratados con atomoxetina que tratados

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con placebo cumplieron los criterios de mantenimiento de respuesta clínicamente significativa al final de los 6 meses (64,3% vs. 50,0 %; p=0,001). Los pacientes tratados con atomoxetina mostraron de forma estadísticamente significativa un mantenimiento mejor del funcionamiento que los pacientes tratados con placebo, tal como mostró el menor cambio en la puntuación media total de la escala de Calidad de Vida del Adulto con TDAH (AAQoL) en el intervalo de 3 meses (p=0,003) y en el intervalo de 6 meses (p=0,002).

Estudio QT/QTc
Un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc, realizado en adultos sanos metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 expuestos a dosis de hasta 60 mg de atomoxetina dos veces al día, demostró que a las concentraciones máximas esperadas, el efecto de atomoxetina sobre el intervalo QTc no fue significativamente diferente del placebo. Hubo un ligero aumento del intervalo QTc con el incremento de la concentración de atomoxetina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de atomoxetina en niños y adolescentes son similares a los que presentan los adultos. No se ha evaluado la farmacocinética de atomoxetina en niños menores de 6 años de edad.

Estudios farmacocinéticos han demostrado que las cápsulas y la solución oral de atomoxetina son bioequivalentes.

Absorción

Atomoxetina se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{max}) media observada aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de atomoxetina tras la administración oral osciló entre 63% y 94%, dependiendo de las diferencias interindividuales en el modesto metabolismo de primer paso. Atomoxetina se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Atomoxetina se distribuye ampliamente, y se une en gran proporción (98 %) a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

Metabolismo o Biotransformación

Atomoxetina sufre la biotransformación principalmente a través del sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Los individuos con actividad reducida de esta vía metabólica (metabolizadores lentos) representan alrededor de un 7% de la población caucásica y presentan concentraciones de atomoxetina más elevadas en plasma que las personas con actividad metabólica normal (metabolizadores rápidos). Para los metabolizadores lentos los valores de AUC son aproximadamente 10 veces mayor y la concentración plasmática máxima ($C_{ss,\ max}$) es aproximadamente 5 veces mayor que la de los metabolizadores rápidos. El principal metabolito oxidativo formado es la 4-hidroxiatomoxetina que rápidamente forma el glucurónido. La 4-hidroxiatomoxetina es equipotente a atomoxetina, si bien circula en plasma en concentraciones mucho más bajas. Aunque la 4-hidroxiatomoxetina se forma principalmente por la acción de CYP2D6, en aquellas personas que carezcan de actividad CYP2D6, la 4-hidroxiatomoxetina se forma por la acción de otras enzimas del citocromo P450, sin bien a menor velocidad. Atomoxetina no inhibe o induce CYP2D6 a las dosis terapéuticas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Enzimas del citocromo P450: atomoxetina no causó inhibición clínicamente significativa ni inducción de las enzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9.

Eliminación

La semivida media de eliminación de atomoxetina tras administración oral es de 3,6 horas en metabolizadores rápidos y de 21 horas en metabolizadores lentos. Atomoxetina se excreta principalmente como el *O*-glucurónido de la 4-hidroxiatomoxetina, principalmente en la orina.

Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de la atomoxetina es lineal en el rango de dosis estudiado en metabolizadores tanto rápidos como lentos.

Poblaciones especiales

El daño hepático puede provocar un aclaramiento reducido de atomoxetina, un aumento a la exposición de atomoxetina (AUC incrementada 2 veces en pacientes con daño moderado y 4 veces en pacientes con daño grave), y una semivida prolongada del medicamento original comparado con los controles sanos con el mismo genotipo metabolizador rápido de CYP2D6. En pacientes con daño hepático de moderado a grave (Child-Pugh clases B y C) se deben ajustar las dosis iniciales y de mantenimiento (ver sección 4.2).

Las concentraciones plasmáticas medias para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) fueron generalmente mayores que la media para pacientes control sanos, como muestran los valores aumentados de C_{max} (7% de diferencia) y $AUC_{0-\infty}$ (alrededor de 65% de diferencia). Después de los ajustes de acuerdo al peso corporal, se minimizan las diferencias entre ambos grupos. La farmacocinética de atomoxetina y sus metabolitos en individuos con ESRD sugiere que no son necesarios ajustes de dosis (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Las dosis máximas toleradas en los animales empleados en los estudios no clínicos con atomoxetina dieron lugar a exposiciones a atomoxetina similares o ligeramente superiores a las alcanzadas por los pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6 a la dosis diaria máxima recomendada, esto fue debido a la limitación de dosis impuesta por la respuesta clínica (o exagerada desde el punto de vista farmacológico) de los animales al medicamento además de las diferencias metabólicas entre las especies.

Se realizó un estudio en ratas jóvenes para evaluar los efectos de atomoxetina sobre el crecimiento y el desarrollo sexual y neurocomportamental. Se observaron ligeros retrasos en el inicio de la permeabilidad vaginal (todas las dosis) y en la separación prepucial (≥10 mg/kg/día) así como ligeros descensos en el peso epididimal y número de espermatozoides (≥10 mg/kg/día); sin embargo, no hubo efecto alguno sobre la fertilidad o comportamiento reproductivo. Se desconoce el significado de estos hallazgos en el hombre.

Se trataron conejos preñados con dosis de hasta 100 mg/kg/día de atomoxetina, administrada con sonda, a lo largo del periodo de organogénesis. A esta dosis, en 1 de los 3 estudios, se observaron descensos en el número de fetos vivos, incremento en resorción precoz, ligeros incrementos en las incidencias de origen atípico de la arteria carótida, y ausencia de la arteria subclavia. Estos hallazgos fueron observados a dosis que causaban una ligera toxicidad materna. La incidencia de estos hallazgos está dentro de los valores control históricos. La dosis sin efecto para estos hallazgos fue de 30 mg/kg/día. La exposición (AUC) a la fracción libre de atomoxetina en conejos, con 100 mg/kg/día, fue aproximadamente de 3,3 veces (metabolizadores CYP2D6 rápidos) y 0,4 veces (metabolizadores CYP2D6 lentos) la exposición en el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hombre a la dosis diaria máxima de 1,4 mg/kg/día. Los hallazgos observados en uno de los tres estudios en conejos fueron equívocos y se desconoce la relevancia en el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Almidón de maíz pregelatinizado
Sílice coloidal anhidra
Dimeticona (350)

Cubierta de la cápsula
Atamax 10 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Agua purificada

Atamax 18 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Agua purificada

Atamax 25 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Agua purificada

Atamax 40 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Agua purificada

Atamax 60 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Indigotina (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Agua purificada

Atamax 80 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Agua purificada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Atamax 100 mg cápsulas duras
Gelatina
Laurilsulfato de sodio (E487)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Agua purificada

Tinta de impresión (negro)
Shellac Glaze-45% (20% Esterificado) en Etanol
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón que contiene blísteres transparentes de PVC/PE/PCTFE-Aluminio o blísteres de PA/AL/PVC-Aluminio.

Disponible en envases de 7, 14, 28 y 56 cápsulas duras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS RUBIÓ, S.A.
Industria, 29
Pol. Ind. Comte de Sert
08755 Castellbisbal
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atamax 10 mg cápsulas duras EFG: 82.386
Atamax 18 mg cápsulas duras EFG: 82.387
Atamax 25 mg cápsulas duras EFG: 82.388
Atamax 40 mg cápsulas duras EFG: 82.389
Atamax 60 mg cápsulas duras EFG: 82.390
Atamax 80 mg cápsulas duras EFG: 82.391
Atamax 100 mg cápsulas duras EFG: 82.392

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios