

RECIT® 10, 18, 25, 40 y 60 ATOMOXETINA 10, 18, 25, 40 y 60 mg



Cápsulas

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de RECIT® 10 contiene:

Atomoxetina base (equivalente Atomoxetina clorhidrato 11,43 mg)..... 10 mg

Excipientes: Dimeticona, Almidón pregelatinizado..... c.s.

Componentes de la cápsula: Gelatina y Dióxido de titanio

Cada cápsula de RECIT® 18 contiene:

Atomoxetina base (equivalente Atomoxetina clorhidrato 20,57 mg)..... 18 mg

Excipientes: Dimeticona, Almidón pregelatinizado..... c.s.

Componentes de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio y Óxido de hierro amarillo.

Cada cápsula de RECIT® 25 contiene:

Atomoxetina base (equivalente Atomoxetina clorhidrato 28,57 mg)..... 25 mg

Excipientes: Dimeticona, Almidón pregelatinizado..... c.s.

Componentes de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, FD&C Azul N°2 y Óxido de hierro negro.

Cada cápsula de RECIT® 40 contiene:

Atomoxetina base (equivalente Atomoxetina clorhidrato 45,71 mg)..... 40 mg

Excipientes: Dimeticona, Almidón pregelatinizado..... c.s.

Componentes de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, FD&C Azul N°2 y Óxido de hierro negro.

Cada cápsula de RECIT® 60 contiene:

Atomoxetina base (equivalente Atomoxetina clorhidrato 68,56 mg)..... 60 mg

Excipientes: Dimeticona, Almidón pregelatinizado..... c.s.

Componentes de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, FD&C Azul N°2, Óxido de hierro negro y Óxido de hierro amarillo.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: simpaticomiméticos de acción central.

Código ATC: N06BA09.

INDICACIONES

RECIT® (clorhidrato de atomoxetina) está indicado para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años de edad, adolescentes y adultos.

El diagnóstico de TDAH (DSM IV) implica la presencia de síntomas hiperactivos - impulsivos o de falta de atención que causan deterioro y se presentan antes de la edad de 7 años. Los síntomas deben ser persistentes, más graves que lo habitualmente observado en individuos con un nivel de desarrollo comparable, deben causar deterioro clínicamente significativo, por ej. en el desempeño social, académico u ocupacional, y debe estar presente en 2 o más ámbitos, por ej. escuela (o trabajo) y en el hogar. Los síntomas no deben poder explicarse por otro trastorno mental. Para el tipo de déficit de atención, debieron persistir al menos 6 de los siguientes síntomas durante al menos 6 meses: falta de atención a los detalles / errores por falta de cuidado, falta de atención sostenida, pobre escucha, fracaso en seguir tareas, mala organización, renuncia a realizar tareas que requieren esfuerzo mental sostenido, pérdida de objetos, distracción fácil, olvidos. Para el tipo hiperactivo impulsivo, debieron persistir al menos 6 de los siguientes síntomas durante al menos 6 meses: movimiento en exceso de manos o pies o imposibilidad de mantenerse inmóvil, dificultad para permanecer sentado, corre o trepa en situaciones que es inapropiado hacerlo, dificultad para participar en tareas tranquilas, comportamiento como si estuviera siempre "en marcha", habla excesiva, hablar sin pensar, no puede esperar su turno, intrusivo.

Para un diagnóstico de tipo combinado, deben encontrarse criterios tanto de falta de atención como de hiperactividad impulsiva.

Consideraciones especiales de diagnóstico

Se desconoce la etiología específica del TDAH y no existe una prueba diagnóstica única. El diagnóstico adecuado requiere el uso no solo de recursos médicos sino también psicológicos, educacionales y sociales especiales. El aprendizaje puede o no estar deteriorado. El diagnóstico se debe fundamentar en antecedentes y evaluación completa del paciente y no únicamente en la presencia del número necesario de características según el DSM IV.

Necesidad de un programa integral de tratamiento

RECIT® está indicado como parte integral de un programa total de tratamiento para el TDAH que puede incluir otras medidas (psicológicas, educacionales y sociales) para los pacientes con este síndrome. No todos los pacientes tienen indicación de tratamiento farmacológico para este síndrome. El tratamiento farmacológico no está destinado para usarse en pacientes que presentan síntomas secundarios a factores ambientales y/u otros trastornos psiquiátricos primarios, incluyendo psicosis. Es esencial una ubicación educacional adecuada en niños y adolescentes con este diagnóstico y con frecuencia la intervención psicosocial es útil. Cuando las medidas correctivas son insuficientes por sí solas, la decisión de indicar tratamiento farmacológico dependerá de la evaluación del médico de la cronicidad y gravedad de los síntomas del paciente.

Pediatría (<6 años de edad)

No se estableció la seguridad y eficacia de RECIT® en pacientes pediátricos menores a 6 años de edad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

RECIT® (clorhidrato de atomoxetina) es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Su efecto terapéutico en el TDAH se considera relacionado con su potente inhibición del transportador presináptico de norepinefrina, con afinidad mínima por otros receptores noradrenérgicos u otros transportadores o receptores de neurotransmisores.

Farmacodinámica

En estudios *ex vivo* de captación y depleción de neurotransmisores, se encontró que atomoxetina inhibe selectivamente al transportador presináptico de norepinefrina sin afectar directamente a los transportadores de serotonina o dopamina. Atomoxetina presenta afinidad mínima por otros sistemas de receptores. La atomoxetina se oxida principalmente a 4-hidroxiatomoxetina, que es un potente inhibidor del transportador presináptico de norepinefrina.

Seguridad cardiovascular

Se estudió la seguridad y tolerabilidad de regímenes de aumento gradual de múltiples dosis de 60 a 150 mg/día de atomoxetina en 16 adultos sanos (10 sujetos MP [metabolizadores potentes] y 6 sujetos MD [metabolizadores débiles]). Ninguno de los intervalos medios o individuales del QTc(F) superó el límite superior normal para cada sexo. El grupo MP no presentó cambios estadísticamente significativos en el intervalo QTc(F) medio en comparación con el tratamiento placebo. No se observaron cambios estadísticamente significativos en el QTc(F) 1 hora después de la dosis (durante la concentración plasmática máxima) en el grupo MD. El grupo MD presentó un aumento

estadísticamente significativo en el intervalo QTc(F) medio medido en el plazo 0 (durante la concentración plasmática mínima) el último día de los regímenes de dosis de 60 y 75 mg de atomoxetina dos veces por día, en comparación con placebo. La mayor prolongación media fue de aproximadamente 17 mseg con el nivel de dosis de 60 mg dos veces por día, con una duración media del intervalo de 417,2 mseg. Con el nivel de dosis de 75 mg de atomoxetina dos veces por día, la mayor prolongación media fue de 15 mseg y la duración media del intervalo fue de 414,9 mseg. La dosis de 60 mg dos veces por día y de 75 mg dos veces por día corresponde a 1,4 - 2,24 mg/kg/día y 1,75 - 2,8 mg/kg/día respectivamente. Los ECG iniciales obtenidos durante la selección de los pacientes pediátricos en los estudios clínicos de atomoxetina se revisaron buscando casos de prolongación del QT. Usando un método de corrección fundamentado en los datos de los ECG iniciales, se presentaron 32/3902 casos (0,8%) con QTc(D) >450 mseg y 5/3902 casos (0,1%) con QTc(D) >500 mseg. En un metaanálisis de los datos del ECG de pacientes que recibieron atomoxetina en estudios clínicos pediátricos, no se observó relación entre los cambios desde el QTc(D) inicial al final, y la dosis indicada de atomoxetina, ni entre los cambios desde el QTc(D) inicial al momento de la exposición máxima prevista, y la dosis indicada de atomoxetina.

En general, los datos no sugieren una relación significativa entre la concentración plasmática de atomoxetina y la duración del intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca, en el rango de dosis recomendado. Sin embargo, dado que no existe un requerimiento de selección previa de pacientes con TDAH en cuanto al estado de metabolización por CYP2D6 antes de iniciar el tratamiento con atomoxetina, es importante usar la menor dosis efectiva para minimizar los potenciales efectos adversos cardíacos.

Farmacocinética

La atomoxetina se absorbe bien después de la administración oral y los alimentos la afectan en forma mínima. Se elimina principalmente por metabolismo oxidativo a través de la vía enzimática del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y posterior glucuronización. La atomoxetina tiene una vida media de aproximadamente 5 horas. Una fracción de la población (aproximadamente el 7% de los caucásicos y el 2% de los afroamericanos) son metabolizadores débiles (MD) de los medicamentos metabolizados por la CYP2D6. Estos individuos presentan una reducción de la actividad en esta vía, lo que resulta en un ABC 10 veces mayor, concentración plasmática máxima 5 veces mayor y eliminación más lenta (vida media plasmática de 21,6 horas) de atomoxetina en comparación con las personas con actividad normal [metabolizadores potentes (MP)]. Los medicamentos que inhiben la CYP2D6 tal como fluoxetina, paroxetina y quinidina, causan un aumento similar en la exposición.

La farmacocinética de atomoxetina se evaluó en más de 400 niños y adolescentes en estudios clínicos seleccionados mediante una estrategia poblacional. Los datos farmacocinéticos individuales de dosis únicas y en estado de equilibrio también se obtuvieron en niños, adolescentes y adultos. Cuando se normalizaron las dosis en base a mg/kg, se observaron valores similares de vida media, C_{max} y ABC en niños, adolescentes y adultos. La depuración y el volumen de distribución después del ajuste por peso corporal también fueron similares.

La farmacocinética de atomoxetina es proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico; por ende, la administración de RECIT® una o dos veces por día se prevé que resulte en la misma exposición sistémica (ABC) durante un período de 24 horas. Los resultados de los análisis de eficacia muestran que la administración una vez por día de RECIT® es eficaz para el tratamiento del TDAH.

Las cápsulas de 80 mg de RECIT® son bioequivalentes a 2 cápsulas de 40 mg. Las cápsulas de 100 mg de RECIT® son bioequivalentes a la combinación de una cápsula de 40 mg y una de 60 mg.

Absorción

La atomoxetina se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 63% en metabolizadores potentes (MP) y del 94% en metabolizadores débiles (MD). La concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración.

RECIT® se puede administrar con o sin alimentos. En estudios clínicos con niños y adolescentes, la administración de RECIT® con alimentos resultó en una C_{max} 9% menor. La administración de RECIT® con un alimento con alto contenido de grasa en adultos, no afectó el grado de absorción oral de atomoxetina (ABC), pero disminuyó la velocidad de absorción, lo que resultó en una C_{max} 37% menor y una T_{max} demorada en 3 horas.

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio después de la administración intravenosa, fue de aproximadamente 0,85 l/kg, lo que indica que atomoxetina se distribuye principalmente en el agua corporal total. En niños y adolescentes, el volumen de distribución aumentó en

forma aproximadamente proporcional a los aumentos de peso corporal. El volumen de distribución es similar a través del rango de peso del paciente después de la normalización por peso corporal.

En concentraciones terapéuticas, el 98% de atomoxetina en plasma se encuentra unido a las proteínas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo

La atomoxetina sufre una biotransformación principalmente a través de la vía enzimática del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Las personas con actividad reducida de la vía CYP2D6 (MD) presentan mayores concentraciones plasmáticas de atomoxetina en comparación con las personas con actividad normal (MP). Para los MD, el ABC de atomoxetina en estado de equilibrio es aproximadamente 10 veces mayor y la $C_{ss,max}$ es aproximadamente el quintuple de aquella en los MP.

La administración concomitante de RECIT® con inhibidores potentes de la CYP2D6 tal como fluoxetina, paroxetina o quinidina, resulta en un aumento sustancial en la exposición plasmática a atomoxetina, y puede ser necesario un ajuste de la dosis (véase *Interacciones farmacológicas*). En pacientes MP tratados con inhibidores potentes de la CYP2D6 tal como fluoxetina y paroxetina, el ABC de atomoxetina es aproximadamente 6 a 8 veces mayor y la $C_{ss,max}$ aproximadamente el triple o el cuádruple de aquella con atomoxetina solamente.

Los estudios *in vitro* sugieren que la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 a los MD, no aumentará la concentración plasmática de atomoxetina.

Atomoxetina no inhibe ni induce la vía del CYP2D6.

El principal metabolito oxidativo que se forma independientemente del estado CYP2D6 es la 4-hidroxiatomoxetina, que es rápidamente glucuronizada. La 4-hidroxiatomoxetina es equipotente a la atomoxetina en cuanto a inhibición del transportador de norepinefrina, pero circula en el plasma en una concentración mucho menor (1% de la concentración de atomoxetina en los MP y 0,1% de la concentración de atomoxetina en los MD). La 4-hidroxiatomoxetina se forma principalmente por la CYP2D6. En individuos con ausencia de actividad del CYP2D6 (metabolizadores débiles), la 4-hidroxiatomoxetina se forma por varias otras enzimas del citocromo P450, pero a velocidad más lenta. La N-desmetilatomoxetina se forma por la CYP2C19 y otras enzimas del citocromo P450, pero presenta una actividad farmacológica mucho menor a la de atomoxetina, y en menor concentración plasmática (5% de la concentración de atomoxetina en MP y 45% de la concentración de atomoxetina en MD).

Eliminación

La vida media de eliminación media de atomoxetina después de la administración oral, es de 5,2 horas y 21,6 horas en sujetos MP y MD respectivamente. La vida media de eliminación de 4-hidroxiatomoxetina es similar a la de la N-desmetilatomoxetina (6 a 8 horas) en sujetos MP, mientras que la vida media de la N-desmetilatomoxetina es mucho mayor en los sujetos MD (34 a 40 horas).

La atomoxetina se excreta principalmente como 4-hidroxiatomoxetina-O-glucurónico, principalmente en la orina (más del 80% de la dosis) y en menor grado en las heces (menos del 17% de la dosis). Solo una pequeña fracción (menos del 3%) de la dosis de RECIT® se excreta como atomoxetina sin modificar, lo que indica una importante biotransformación.

Poblaciones y afecciones especiales

Pediatría

La farmacocinética de atomoxetina en niños y adolescentes es similar a la de los adultos. No se evaluó la farmacocinética en niños menores de 6 años de edad.

Mayores

No se evaluó en forma sistemática la farmacocinética de atomoxetina en la población mayor.

Sexo

El sexo no modifica la disposición de atomoxetina.

Raza

El origen étnico no modifica la disposición de atomoxetina.

Insuficiencia hepática

Dosis únicas de RECIT® administradas a sujetos MP con insuficiencia hepática moderada a grave (clase Child-Pugh B y C), resultaron en un aumento de la exposición a atomoxetina, reducción de la depuración de atomoxetina y prolongación de la vida media del medicamento original, en comparación con sujetos sanos. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (véase *Dosificación y forma de administración*).

Insuficiencia renal

Dosis únicas de RECIT® administradas a sujetos MP con enfermedad renal en etapa terminal, resultaron en una mayor exposición a atomoxetina (ABC) que en sujetos sanos (aproximadamente un aumento del 65%), pero no se observó diferencia cuando se corrigió la exposición por dosis en mg/kg. Por lo tanto, RECIT® se puede administrar a

pacientes con TDAH con enfermedad renal en etapa terminal o grados menores de insuficiencia renal usando un régimen de dosis normal.

Polimorfismo genético

Existen dos fenotipos principales asociados con la CYP2D6: metabolizadores potentes que comprenden >90% de la población, y metabolizadores débiles. Aproximadamente el 7% de la población caucásica y el 2% de la población negra son metabolizadores débiles por la CYP2D6.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Pacientes pediátricos con TDAH y tics comórbidos

El estudio LYAS inscribió pacientes que cumplieran los criterios DSM-IV para TDAH y trastorno de Tourette comórbido, o tics motores crónicos. RECIT® cumplió el objetivo principal del estudio de no inferioridad con placebo con respecto al empeoramiento de los tics, y presentó un efecto beneficioso en la reducción de la gravedad de los tics. RECIT® también fue marcadamente superior a placebo en la reducción de síntomas de TDAH, según lo evaluado por la calificación ADHDRS-IV-Parent:Inv total ($p = 0,002$).

Pacientes con TDAH y trastorno de ansiedad comórbido

Estudio LYBP: pacientes pediátricos ($n = 176$, edad 8 - 17) que cumplieran los criterios DSM-IV para TDAH y al menos uno de los criterios de trastorno de ansiedad del trastorno de ansiedad de separación, trastorno de ansiedad generalizado o fobia social, se aleatorizaron en proporción 1:1 en un estudio de 12 semanas, doble ciego controlado con placebo. El plan de análisis estadístico especificó que los pacientes con respuesta (es decir, reducción >25% en la calificación total de la escala pediátrica de calificación de ansiedad [Pediatric Anxiety Rating Scale - PARS]) durante un período de introducción ciego con placebo, se excluyeron de los análisis principales de eficacia. Sin embargo, todos los pacientes incluidos con una calificación inicial y al menos una posterior a la inicial, se incluyeron en los análisis de eficacia restantes. La dosis inicial de RECIT® fue de 0,8 mg/kg/día, aumentando hasta una dosis terapéutica de 1,2 mg/kg/día (mediana de la dosis 1,3 mg/kg/día \pm 0,3 mg/kg/día). RECIT® fue marcadamente superior al placebo para la reducción de los síntomas de TDAH según lo evaluado por la calificación total del ADHDRS-IV-Parent:Inv ($p < 0,001$) y la calificación total media PARS mejoró significativamente con RECIT® en relación con el placebo ($p = 0,011$). Posteriormente se definió empeoramiento de la ansiedad como un aumento del 25% en el PARS o ansiedad informada por el paciente como evento adverso. Fundamentado en estos criterios, los pacientes con RECIT® no presentaron empeoramiento de la ansiedad en relación con el grupo placebo. De los 158 pacientes que completaron la introducción doble ciego con placebo, 26 (16%) suspendieron el estudio.

Estudio LYDQ: pacientes adultos ($n = 442$, edad 18 - 65 años) que cumplieran los criterios DSM-IV para TDAH adulto y trastorno de ansiedad social (de los cuales el 23% también presentaban trastorno de ansiedad generalizado) se aleatorizaron en un estudio de 16 semanas, doble ciego controlado con placebo. El plan de análisis estadístico especificó que los pacientes con respuesta (es decir, disminución >25% en los síntomas de ansiedad social según medición por la escala de ansiedad social de Liebowitz) durante el período de introducción ciego con placebo, se excluyeron de los análisis principales de eficacia. Sin embargo, todos los pacientes inscritos con calificación inicial y al menos una posterior a la inicial, se incluyeron en los análisis de eficacia restantes. RECIT® se inició con 40 mg/día hasta una dosis máxima de 100 mg/día (dosis diaria media 83 mg/día \pm 19,5 mg/día). RECIT® fue marcadamente superior al placebo en la reducción de los síntomas de TDAH según lo evaluado mediante la escala de calificación de TDAH en adultos de Conners ($p < 0,001$) y la calificación total media LSAS mejoró significativamente con RECIT® en relación al placebo ($p \leq 0,01$). Posteriormente se definió empeoramiento de la ansiedad como el aumento del 25% en LSAS, o ansiedad informada por el paciente como evento adverso. Fundamentado en estos criterios, los pacientes con RECIT® no presentaron empeoramiento de la ansiedad en relación al grupo placebo. De los 436 pacientes que completaron la introducción doble ciego con placebo, 172 (39%) suspendieron el estudio.

TOXICOLOGÍA

Toxicidad aguda

La mediana de la dosis letal oral de clorhidrato de atomoxetina en animales se estimó en 25 mg/kg para gatos, >37,5 mg/kg para perros y ≥ 190 mg/kg en ratas y ratones. Los signos premonitores de toxicidad luego de dosis orales únicas de atomoxetina en animales, incluyeron midriasis y reducción del reflejo pupilar a la luz, heces mucosas, salivación, vómitos, ataxia, temblores, mioclonías erráticas y convulsiones.

Toxicidad a largo plazo

Se efectuaron estudios de toxicidad de hasta 1 año en ratas y perros

adultos para evaluar la potencial toxicidad crónica de atomoxetina. No se observó una toxicidad importante en los órganos blancos principales en perros que recibieron dosis orales de hasta 16 mg/kg/día o en ratas que recibieron atomoxetina en la dieta en dosis medias ponderadas en el tiempo de hasta 47 mg/kg/día. Estas dosis son aproximadamente 6 - 7 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños y aproximadamente 4 - 5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos en base a mg/m². Se observaron efectos hepáticos leves, caracterizados por color moteado y pálido del hígado, aumento del peso hepático relativo, vacuolación hepatocelular y niveles séricos levemente aumentados de ALT en ratas macho que recibieron dosis medias ponderadas en el tiempo ≥ 14 mg/kg/día. No se observaron efectos hepáticos en perros. En éstos se observaron signos clínicos de midriasis, reducción del reflejo pupilar a la luz, emesis y temblores, y estos efectos fueron mínimos en perros adultos que recibieron ≤ 8 mg/kg/día. Se observaron signos clínicos similares en perros jóvenes (8 semanas de edad) que recibieron atomoxetina oral durante 1 mes.

Se efectuaron estudios de toxicidad para evaluar los potenciales efectos de atomoxetina sobre el crecimiento, neurocomportamiento y desarrollo sexual, como así también el desempeño reproductivo en ratas que recibieron dosis desde el período posnatal precoz hasta la primera juventud. No se observaron efectos importantes sobre el crecimiento óseo, morfología cerebral, neurocomportamiento ni desempeño reproductivo en ratas que recibieron clorhidrato de atomoxetina desde los 10 días de edad hasta la adultez, con dosis orales de hasta 50 mg/kg, aproximadamente 7 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños en base a mg/m². No se observaron efectos sobre la anatomía ni morfología de los órganos reproductores masculinos ni femeninos. Se observó un aumento menor, relacionado con la dosis, del tiempo de inicio de permeabilidad vaginal y separación del prepucio (1 a 3 días en comparación con los controles), pero todos los animales alcanzaron la madurez sexual y no se observaron malformaciones en la vagina ni prepucio/glande del pene. En ratas macho, la espermatogénesis fue normal. Se observó una leve disminución del número de espermatozoides mantenido en el epididimo, pero sin efecto sobre la fertilidad. Tanto en ratas macho como en hembras, no se observó efecto sobre el apareamiento ni sobre el índice de fertilidad, tampoco efectos sobre la implantación embrionaria ni viabilidad de embriones, ni efectos sobre las pruebas de aprendizaje y memoria. Se desconoce el significado de estos hallazgos para los seres humanos.

Carcinogenicidad

El clorhidrato de atomoxetina no fue carcinógeno en ratas ni ratones cuando se administró en la dieta durante 2 años con dosis medias ponderadas por tiempo de hasta 47 y 458 mg/kg/día respectivamente. La dosis máxima usada en ratas es aproximadamente 8 y 5 veces la dosis máxima en seres humanos para niños y adultos respectivamente, en base a mg/m². Se calculó que los niveles plasmáticos (ABC) de atomoxetina con esta dosis en ratas son 1,8 veces (metabolizadores potentes) o 0,2 veces (metabolizadores débiles) de aquellas en seres humanos que reciben la dosis máxima. La mayor dosis usada en ratones es aproximadamente 39 y 26 veces la dosis máxima en seres humanos para niños y adultos, respectivamente, en base a mg/m².

Mutagenicidad

El clorhidrato de atomoxetina fue negativo en una batería de estudios de genotoxicidad que incluyó un ensayo de mutación de punto reverso (prueba de Ames), un ensayo *in vitro* en linfoma de ratón, una prueba de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, una prueba de síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata y una prueba *in vivo* de micronúcleos en ratones. Sin embargo, se observó un leve aumento en el porcentaje de células de ovario de hámster chino con diplocromosias, lo que sugiere endorreproducción (aberración numérica).

El metabolito clorhidrato de N-desmetilatomoaxetina fue negativo en la prueba de Ames, ensayo en linfoma de ratón y prueba de síntesis no programada de ADN.

Teratogenicidad

No se encontró evidencia de teratogenicidad ni retardo en el desarrollo fetal asociados al medicamento, en conejos o ratas que recibieron clorhidrato de atomoxetina durante la organogénesis en dosis orales de hasta 100 mg/kg/día y 150 mg/kg/día (al menos 20 veces la dosis diaria oral máxima recomendada en niños y 13 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, sobre una base de mg/m²). En un estudio de fertilidad en ratas, se observó disminución del peso y supervivencia de las crías, predominantemente durante la primera semana posparto luego de dosis maternales promedio ponderada por tiempo de atomoxetina con la dieta de hasta 23 mg/kg/día o mayores. No se observaron efectos adversos en los grupos sobrevivientes.

El clorhidrato de atomoxetina no alteró la fertilidad cuando se administró a ratas desde los 10 días de edad hasta la adultez en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (hasta 7 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños y 4 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, en base a mg/m²). Además, no se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ninguno de los dos estudios de fertilidad en ratas adultas con clorhidrato de atomoxetina en la dieta en dosis promedio ponderadas por tiempo de hasta 57 mg/kg/día (hasta 8 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en niños y 5 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, en base a mg/m²). Atomoxetina no afectó el parto en las ratas.

Deterioro de la fertilidad

El clorhidrato de atomoxetina no afectó la fertilidad en ratas que recibieron dosis en la dieta de hasta 57 mg/kg/día, lo que es aproximadamente 6 veces la dosis máxima en seres humanos en base a mg/m².

Crecimiento y desarrollo del neurocomportamiento/sexual en ratas

Se efectuó un estudio en ratas jóvenes para evaluar los efectos de atomoxetina sobre el crecimiento y desarrollo del neurocomportamiento y sexual. Las ratas se trataron con 1, 10 o 50 mg/kg/día (aproximadamente 0,2; 2 y 8 veces respectivamente, la dosis máxima en seres humanos en base a mg/m²) de atomoxetina administrada por sonda desde el período posnatal precoz (día 10 de edad) hasta la adultez. Se observó una leve demora en el inicio de la permeabilidad vaginal (todas las dosis) y separación del prepucio (10 y 50 mg/kg), leve disminución del peso del epidídimo y número de espermatozoides (10 y 50 mg/kg) y leve disminución de los cuerpos lúteos (50 mg/kg), pero no se observaron efectos sobre la fertilidad ni desempeño reproductivo. Se observó una leve demora en la erupción de incisivos con 50 mg/kg. Se observó un leve aumento de la actividad motora al día 15 (machos con 10 y 50 mg/kg y hembras con 50 mg/kg) y al día 30 (hembras con 50 mg/kg) pero no al día 60 de edad. No se observaron efectos sobre las pruebas de aprendizaje y memoria. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

DOSIFICACION Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones de la dosis

RECIT® se debe administrar comenzando con la menor dosis posible. Luego se debe individualizar la dosis y ajustar lentamente hasta la menor dosis efectiva, dado que la respuesta individual de los pacientes a RECIT® presenta gran variación.

RECIT® no se debe usar en pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática y en general no se debe usar en pacientes con alteraciones cardíacas estructurales conocidas (véase *Contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Niños

Teóricamente existe el potencial farmacológico en todos los medicamentos para el TDAH de aumentar el riesgo de muerte súbita/cardiaca. Aunque falta la confirmación del aumento del riesgo de eventos adversos cardíacos por el tratamiento con medicamentos para el TDAH, el médico tratante debe considerar este riesgo potencial.

Todos los medicamentos con efectos simpaticomiméticos indicados para el manejo del TDAH se deben usar con precaución en pacientes que: a) están involucrados en ejercicios o actividades extenuantes; b) usan estimulantes; o c) presentan antecedentes familiares de muerte súbita/cardiaca. Antes de iniciar el tratamiento con medicamentos simpaticomiméticos, se deben obtener los antecedentes personales y familiares (incluyendo la evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular) y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca. En pacientes con factores de riesgo relevantes y fundamentado en el juicio clínico, puede requerirse mayor evaluación cardiovascular (por ej. electrocardiograma y ecocardiograma). Los pacientes que desarrollan síntomas tal como dolor torácico al esfuerzo, síncope inexplicado u otros síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca durante el tratamiento del TDAH, deben efectuar una evaluación cardíaca de inmediato. Los pacientes considerados con necesidad de extender el tratamiento con RECIT® deben efectuar una evaluación periódica del estado cardiovascular (véase *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Se recomienda un riguroso monitoreo clínico en cuanto a ideación suicida u otros indicadores de potencial comportamiento suicida, en pacientes de cualquier edad. Esto incluye el monitoreo de cambios emocionales y del comportamiento de tipo agitación y empeoramiento clínico (véase *Advertencias y precauciones especiales de empleo, potencial asociación con la ocurrencia de cambios del comportamiento y emocionales incluyendo daño autoinfligido*).

RECIT® (clorhidrato de atomoxetina) está indicado para administración oral y se puede ingerir con o sin alimentos, como dosis diaria única por

la mañana o en dosis divididas por la mañana y por la noche.

En general los síntomas iniciales de mejoría del TDAH se observan dentro de 1 a 4 semanas desde el inicio del tratamiento.

RECIT® no empeora los tics en pacientes pediátricos y se puede usar en pacientes con TDAH y tics motores comórbidos o con diagnóstico de trastorno de Tourette. RECIT® no empeora la ansiedad en pacientes pediátricos ni en adultos y se puede usar en pacientes con TDAH y trastornos comórbidos de ansiedad. (véase *Propiedades farmacológicas, poblaciones y afecciones especiales, pacientes con enfermedades concomitantes*).

Si el paciente saltea una dosis, la debe ingerir lo antes posible; sin embargo, no debe ingerir más de la cantidad total diaria indicada de RECIT® en cualquier período de 24 horas.

RECIT® se puede suspender sin disminución paulatina de la dosis.

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Niños (6 años o más) y adolescentes hasta 70 kg de peso corporal

No superar la dosis inicial recomendada ni el incremento posterior de la dosis de RECIT®. Un incremento más rápido de la dosis se puede asociar con una tasa aumentada de somnolencia y molestias del sistema digestivo. No superar la dosis diaria total máxima recomendada de 1,4 mg/kg o 100 mg, lo que sea menor. No se demostró beneficio adicional con dosis mayores a 1,2 mg/kg/día. No se evaluó en forma sistemática la seguridad de dosis únicas mayores a 1,8 mg/kg/día y dosis diarias totales superiores a los 1,8 mg/kg y por lo tanto no se deben administrar por los potenciales efectos adversos (véase *Propiedades farmacológicas, seguridad cardiovascular y sobredosis*).

RECIT® se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg (etapa 1) durante 7 a 14 días. Fundamentado en la tolerabilidad, la dosis se debe aumentar en forma sucesiva hasta aproximadamente 0,8 mg/kg/día (etapa 2) durante 7 a 14 días y luego a aproximadamente 1,2 mg/kg/día (etapa 3). La tabla 1 suministra la dosis diaria correspondiente de RECIT® para cada paso del ajuste de dosis, de acuerdo con el peso corporal. Después de un mínimo de 30 días, la dosis de mantenimiento se debe reevaluar y ajustar de acuerdo con la respuesta clínica.

La dosis diaria total en niños y adolescentes de hasta 70 kg no debe superar los 1,4 mg/kg o los 100 mg, lo que sea menor.

Dado que la menor concentración disponible en las cápsulas es de 10 mg, el niño debe pesar al menos 20 kg al momento de iniciar el tratamiento. Se deben administrar solamente cápsulas enteras.

Tabla 1. Dosis diaria de RECIT® para cada etapa del ajuste de dosis según el peso corporal, en niños y adolescentes de hasta 70 kg de peso corporal

Peso corporal	Etapa 1 (aprox. 0,5 mg/kg/día)	Etapa 2 (aprox. 0,8 mg/kg/día)	Etapa 3 (aprox. 1,2 mg/kg/día)	Dosis máxima
20-29 kg	10 mg/día	18 mg/día	25 mg/día	1,4 mg/kg/día o 100 mg (lo que sea menor)
30-44 kg	18 mg/día	25 mg/día	40 mg/día	
45-64 kg	25 mg/día	40 mg/día	60 mg/día	
65-70 kg	40 mg/día	60 mg/día	80 mg/día	

Niños y adolescentes de más de 70 kg de peso corporal, y adultos

No superar la dosis inicial recomendada y los incrementos posteriores de la dosis de RECIT®. No superar la dosis diaria total máxima recomendada de 100 mg. La seguridad de las dosis únicas superiores a 120 mg y las dosis diarias totales superiores a los 150 mg no se evaluaron en forma sistemática y por lo tanto no se deben administrar debido a los potenciales efectos adversos (véase *Propiedades farmacológicas, seguridad cardiovascular y Sobredosis*).

RECIT® se debe iniciar con una dosis total diaria de 40 mg/día (etapa 1) durante 7 a 14 días. Fundamentado en la tolerabilidad, la dosis se debe aumentar sucesivamente a 60 mg/día (etapa 2) durante 7 a 14 días, y luego a 80 mg/día (etapa 3). Después de 2 a 4 semanas adicionales, la dosis diaria total se puede aumentar hasta un máximo de 100 mg, en pacientes que no lograron una respuesta óptima.

La dosis diaria total máxima recomendada en niños y adolescentes de más de 70 kg y adultos, es de 100 mg.

Ajuste de dosis para poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La depuración de atomoxetina puede estar reducida en pacientes con TDAH con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh B), la dosis inicial y terapéutica se debe reducir al 50% de la dosis normal. En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C), la dosis inicial y la dosis terapéutica se debe reducir al 25% de la dosis normal.

Insuficiencia renal

Los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal presentan una mayor exposición sistémica a atomoxetina que los sujetos sanos (aumento de aproximadamente 65%), pero no se observó diferencia cuando la exposición se corrigió por dosis en mg/kg. Por lo tanto, RECIT® se puede administrar a pacientes con TDAH con enfermedad renal en etapa terminal o grados menores de insuficiencia renal usando el régimen de dosis habitual. Atomoxetina puede exacerbar la hipertensión en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Ajuste de la dosis para usar con un inhibidor potente de la CYP2D6

En niños (≥ 6 años de edad) y adolescentes de hasta 70 kg de peso corporal que reciben inhibidores potentes de la CYP2D6, por ej. paroxetina, fluoxetina y quinidina, RECIT® se debe iniciar con 0,5 mg/kg/día y solamente aumentar al siguiente nivel de dosis si los síntomas no mejoran después de 14 días y la dosis previa se tolera bien. En niños (≥ 6 años de edad) y adolescentes de más de 70 kg de peso corporal y adultos que reciben inhibidores potentes de la CYP2D6, por ej. paroxetina, fluoxetina y quinidina, RECIT® se debe iniciar con 40 mg/día y solamente aumentar al siguiente nivel de dosis si los síntomas no mejoran después de 14 días y la dosis previa se tolera bien.

Mantenimiento / tratamiento extendido

El tratamiento farmacológico del TDAH puede requerir períodos extensos. Se estudió la eficacia de RECIT® para el mantenimiento de respuestas a los síntomas durante el tratamiento prolongado en niños y adolescentes, en un estudio de 18 meses (3 meses de tratamiento agudo abierto seguido de hasta 15 meses de tratamiento de mantenimiento controlado con placebo). Los resultados de este estudio sugieren que atomoxetina puede ser beneficioso para el tratamiento prolongado del TDAH. Muy pocos pacientes completaron el estudio como para permitir una evaluación adecuada del perfil de seguridad a largo plazo de RECIT® en este estudio. La seguridad a largo plazo de RECIT® se demostró en estudios clínicos en doble ciego y abiertos de al menos 24 meses. El médico que decida usar RECIT® durante períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo del medicamento para cada paciente individual (véase *Indicaciones y uso clínico*).

CONTRAINDICACIONES

- **Hipersensibilidad:** RECIT® (clorhidrato de atomoxetina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a atomoxetina o, a otros componentes del producto (véase *Advertencias*).
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa:** RECIT® no se debe tomar con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de las 2 semanas de la suspensión de IMAO. El tratamiento con IMAO no se debe iniciar dentro de las 2 semanas desde la suspensión de RECIT®. Con otros medicamentos que afectan la concentración de monoaminas cerebrales, se recibieron informes de reacciones graves y algunas veces fatales (incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental que incluye agitación extrema que progresa a delirio y coma) cuando se ingieren en combinación con IMAO. Se presentaron algunos casos con características semejantes al síndrome neuroleptico maligno. Dichas reacciones pueden ocurrir cuando estos medicamentos se administran en forma concurrente o próximamente cercanos.
- **Feocromocitoma:** RECIT® no se debe usar en pacientes con feocromocitoma o antecedentes de feocromocitoma. Se informaron reacciones graves incluyendo aumento de la presión arterial y taquiarritmia, en pacientes con feocromocitoma o antecedentes de feocromocitoma que recibieron RECIT®.
- **Glaucoma de ángulo estrecho:** en estudios clínicos, RECIT® se asoció al aumento del riesgo de miopía y por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.
- **Enfermedad cardiovascular sintomática.**
- **Trastornos cardiovasculares graves:** RECIT® no se debe usar en pacientes con trastornos cardiovasculares graves cuya condición se espera que empeore si experimentan aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca que podrían ser clínicamente importantes.
- **Hipertensión moderada a grave.**

- Arteriosclerosis avanzada.
- Hipertiroidismo no controlado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Potencial asociación con la aparición de cambios emocionales y del comportamiento, incluyendo lesiones autoinfligidas

- **Datos del estudio clínico pediátrico controlado con placebo:** en un análisis combinado de estudios controlados con placebo de 6-18 semanas de duración se identificó un aumento del riesgo en comparación con placebo, en eventos relacionados con suicidio en niños y adolescentes que tomaron RECIT®. De 1357 pacientes que recibieron RECIT®, 5 (0,37%) presentaron informes de **ideación suicida** en comparación con el 0% de 851 pacientes que recibieron placebo. Además, se identificó un **intento de suicidio** (sobredosis) que ocurrió en un paciente con RECIT®. Durante estos estudios no ocurrieron suicidios completados. (véase también *Advertencias y precauciones, poblaciones especiales, pediatría, 6-18 años de edad*).
- **Datos posteriores a la comercialización:** en forma infrecuente se recibieron informes de ideación suicida, intento de suicidio, depresión suicida y suicidios completados en niños, adolescentes y adultos (véase *Reacciones adversas, reacción adversa al medicamento poscomercialización, tabla 10 y 11*).

El TDAH y su comorbilidad relacionadas se pueden asociar con un aumento del riesgo de ideación y/o comportamiento suicida. Se recomienda un riguroso monitoreo clínico de ideación suicida o de otros indicadores de potencial comportamiento suicida en pacientes de todas las edades. Esto incluye el monitoreo de cambios emocionales y de comportamiento de tipo agitación y el empeoramiento clínico.

Se debe alertar a las familias y cuidadores de los pacientes pediátricos tratados con RECIT® sobre la necesidad de monitorear a los pacientes en cuanto a la emergencia de agitación, ansiedad, ataques de pánico, hostilidad, irritabilidad, hipomanía o manía, cambios no habituales en el comportamiento y otros síntomas, como así también la emergencia de posibilidad de suicidio, particularmente después de comenzar el tratamiento o de modificar la dosis. Tales síntomas se deben informar de inmediato a los profesionales de salud. Dicho monitoreo incluye la observación diaria por la familia y cuidadores.

Pacientes con agitación pueden reaccionar adversamente; en ese caso la terapia debe ser discontinuada.

Cuando los síntomas están asociados con reacciones de stress agudo, este principio activo no está indicado.

Los efectos de este principio activo administrado a largo plazo no han sido establecidos.

Screening de pacientes con trastorno bipolar

Se debe tener especial cuidado al tratar pacientes con TDAH con trastorno bipolar comórbido debido a la preocupación de la posible inducción de episodios mixtos/maníacos en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Antes de iniciar tratamiento con RECIT®, los pacientes con síntomas depresivos comórbidos se deben examinar adecuadamente para determinar si presentan riesgo de trastorno bipolar; tal examen debe incluir antecedentes psiquiátricos detallados, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Screening en pacientes con trastorno bipolar: posibilidad de inducción de un episodio maniaco o mixto, determinar el riesgo previo a la prescripción.

Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

Con el uso de atomoxetina en dosis habituales pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos emergentes del tratamiento, por ej. alucinaciones, pensamiento ilusorio o manía, en niños y adolescentes sin antecedentes previos de enfermedad psicótica o manía. Si se observan tales síntomas, se debe considerar el papel causal de atomoxetina y se debe considerar la suspensión del tratamiento. En un análisis combinado de varios estudios a corto plazo controlados con placebo, tales síntomas se observaron en aproximadamente un 0,2% (4 pacientes con eventos de 1939 expuestos a atomoxetina durante varias semanas en dosis habituales) de pacientes tratados con atomoxetina en comparación con 0 de 1056 pacientes tratados con placebo.

Psicosis preexistente:

La administración de medicamentos para el TDAH también puede exacerbar los síntomas de trastornos del comportamiento y trastornos de ideación en pacientes con trastornos psicóticos preexistentes.

La atomoxetina no puede ser usada en pacientes diagnosticados con depresión. La experiencia clínica sugiere que la administración a paciente psicóticos puede agravar los síntomas ya existentes, tales como disturbios comportamentales y/o alteraciones del pensamiento.

Lesión hepática grave

Los informes poscomercialización indican que RECIT® (atomoxetina) puede causar lesión hepática grave en forma infrecuente, incluyendo insuficiencia hepática aguda. Aunque no se detectó evidencia de lesión hepática en estudios clínicos en aproximadamente 6000 pacientes, en la experiencia poscomercialización se informaron casos infrecuentes de lesión hepática clínicamente significativa que se consideraron probable o posiblemente relacionados con RECIT®. En un paciente, la lesión hepática manifestada por aumento de las enzimas hepáticas (hasta 40 veces el límite superior normal [LSN]) e ictericia (bilirrubina hasta 12 veces el LSN) recurrió con una nueva administración, seguido de recuperación con la suspensión del medicamento, suministrando evidencia de que posiblemente RECIT® causara la lesión hepática. Este paciente se recuperó de su lesión hepática y no requirió trasplante de hígado. Tales reacciones pueden ocurrir varios meses después de iniciar el tratamiento y las alteraciones de laboratorio pueden continuar empeorando durante varias semanas después de la interrupción del medicamento. Se informó un caso de insuficiencia hepática que llevó a trasplante hepático en un niño que recibió atomoxetina. Debido al probable subreporte es imposible suministrar una estimación precisa de la incidencia verdadera de estos eventos. La lesión hepática grave producida por cualquier medicamento puede potencialmente progresar a una insuficiencia hepática aguda y resultar en muerte o necesidad de trasplante hepático.

RECIT® se debe suspender en pacientes con ictericia o evidencia de laboratorio de lesión hepática, y no se debe retomar. Se deben efectuar pruebas de laboratorio para determinar los niveles de enzimas hepáticas al primer síntoma o signo de disfunción hepática (por ej. prurito, orina oscura, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho o síntomas inexplicables "similares a la gripe").

Eventos alérgicos

Aunque en forma infrecuente, se informaron reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que recibieron RECIT®.

Efectos sobre el crecimiento

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorear el crecimiento y el desarrollo. Los pacientes que requieren tratamiento prolongado se deben monitorear y considerar la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento en pacientes que no presentan crecimiento o aumento de peso satisfactorios.

Algunos pacientes experimentan retardo del crecimiento asociado con disminución del apetito en forma precoz en el tratamiento, en términos de aumento tanto de peso como de altura. En promedio, después de una disminución inicial en el aumento de peso y altura, los pacientes tratados con atomoxetina se recuperan hasta un peso y altura medios según el pronóstico por los datos iniciales del grupo a través del tratamiento prolongado.

En general, el aumento de peso y altura de los pacientes pediátricos tratados con RECIT® decae por debajo del previsto según datos poblacionales normales, durante aproximadamente los primeros 9 - 12 meses de tratamiento. Posteriormente, el aumento de peso se recupera y aproximadamente a los 3 años de tratamiento, los pacientes tratados con RECIT® aumentaron en promedio 17,9 kg, 0,5 kg más que el previsto por sus datos iniciales. Después de aproximadamente 12 meses, el aumento de la altura se estabiliza y a los 3 años los pacientes tratados con RECIT® aumentaron 19,4 cm en promedio, 0,4 cm menos que el previsto por sus datos iniciales.

Cardiovascular

Afecciones cardiovasculares preexistentes

RECIT® puede aumentar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Se recomienda la medición de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial antes del inicio del tratamiento, después del aumento o disminución de la dosis y en forma periódica durante el tratamiento, para detectar posibles aumentos clínicamente importantes, particularmente durante los primeros meses de tratamiento.

RECIT® se debe usar con precaución en pacientes con afecciones clínicas subyacentes que podrían empeorar por un aumento de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca, tal como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (véase *Contraindicaciones y reacciones adversas*).

Además, RECIT® se debe usar con precaución en pacientes con síndrome congénito de QT largo, síndrome adquirido de QT largo (por ejemplo, debido al uso concomitante de un medicamento que puede prolongar el QT) o antecedentes familiares de prolongación del QT. Los pacientes se deben examinar en cuanto a afecciones cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes o subyacentes antes del inicio del tratamiento con RECIT® y se deben monitorear en cuanto a nuevas afecciones

cardíacas o cerebrales durante el curso del tratamiento.

Se informó hipotensión ortostática en sujetos que recibieron RECIT®. En estudios controlados a corto plazo en niños y adolescentes, el 5,2% (34/657) de los sujetos tratados con RECIT® experimentó síntomas de hipotensión postural, en comparación con el 2,0% (8/408) de los sujetos tratados con placebo. RECIT® se debe usar con precaución en cualquier afección que pueda predisponer a los pacientes a la hipotensión, o con afecciones asociadas con cambios súbitos de la frecuencia cardíaca o tensión arterial.

El aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca que se observó durante el tratamiento con RECIT® durante los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos y adultos con TDAH, se presenta en la tabla 2 y 3 respectivamente.

Tabla 2. Proporción de pacientes pediátricos con TDAH tratados con RECIT® (cualquier dosis) o placebo que presentó aumento de la tensión arterial diastólica y sistólica y de la frecuencia cardíaca durante los estudios agudos controlados con placebo.

Parámetro (unidad)	Cambio desde el inicio (límite de interés)	Porcentaje de pacientes pediátricos con TDAH (%) Tiempo de observación			
		Máximo (cambio en cualquier visita después de la inicial)		Criterio de valoración (cambio en la última visita)	
		RECIT® N = 2287	Placebo N = 1334	RECIT® N = 2287	Placebo N = 1334
PA diastólica (mmHg)	5	63	54	39	30
	10	42	33	22	15
	20	10	7	4	2
PA sistólica (mmHg)	5	60	55	36	32
	10	42	36	22	17
	20	12	9	5	3
Frecuencia cardíaca (latidos / min)	10	49	36	31	18
	20	23	11	12	4
	40	2	1	1	0

Tabla 3. Proporción de pacientes adultos con TDAH tratados con RECIT® (cualquier dosis) o placebo que presentó aumento de la tensión arterial diastólica y sistólica y de la frecuencia cardíaca durante los estudios a largo plazo controlados con placebo.

Parámetro (unidad)	Cambio desde el inicio (límite de interés)	Porcentaje de pacientes pediátricos con TDAH (%) Tiempo de observación			
		Máximo (cambio en cualquier visita después de la inicial)		Criterio de valoración (cambio en la última visita)	
		RECIT® N = 499	Placebo N = 1334	RECIT® N = 499	Placebo N = 1334
PA diastólica (mmHg)	5	53	49	31	24
	10	31	23	15	10
	20	4	2	2	1
PA sistólica (mmHg)	5	59	56	33	25
	10	37	38	20	12
	20	11	8	4	3
Frecuencia cardíaca (latidos / min)	10	57	38	30	18
	20	23	11	8	3
	40	1	0	0	0

El aumento global de la presión arterial y frecuencia cardíaca observada durante el tratamiento con RECIT® durante los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes pediátricos con TDAH se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Proporción global de pacientes pediátricos con TDAH tratados con RECIT® (cualquier dosis) que presentó aumento de la tensión arterial diastólica y sistólica y de la frecuencia cardíaca durante los estudios clínicos controlados y no controlados.

Parámetro (unidad)	Cambio desde el inicio (límite de interés)	RECIT® N = 8417 Porcentual de pacientes pediátricos con TDAH (%)	
		Tiempo de observación	
		Máximo (cambio en cualquier visita después de la inicial)	Criterio de valoración (cambio en la última visita)
PA diastólica (mmHg)	5	74	41
	10	56	24
	20	18	5
PA sistólica (mmHg)	5	73	42
	10	57	27
	20	23	8
Frecuencia cardíaca (latidos / min)	10	64	31
	20	39	12
	40	5	1

Muerte súbita y alteraciones cardíacas estructurales preexistentes u otros problemas cardíacos graves

Niños y adolescentes

Se informó muerte súbita en asociación con el tratamiento con atomoxetina con dosis habituales en niños y adolescentes con alteraciones cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves, como así también en algunos pacientes sin problemas cardíacos estructurales. Aunque algunos problemas cardíacos graves conllevan de por sí un aumento del riesgo de muerte súbita, en general no se debe usar atomoxetina en niños o adolescentes con alteraciones cardíacas estructurales graves (cardiomiopatía, alteraciones graves del ritmo cardíaco y otros problemas cardíacos graves que puedan producir una mayor vulnerabilidad a los efectos noradrenérgicos de atomoxetina).

Adultos

Se informó muerte súbita, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en adultos que recibieron atomoxetina en dosis habituales para TDAH. Aunque se desconoce el papel de atomoxetina en estos casos en adultos, éstos presentan mayor probabilidad que los niños de presentar alteraciones cardíacas estructurales graves, cardiomiopatía, alteraciones graves del ritmo cardíaco, coronariopatías u otros problemas cardíacos graves. Se debe optar por no tratar a los adultos con alteraciones cardíacas clínicamente significativas.

General

Niños

Teóricamente existe el potencial farmacológico de que todos los medicamentos para el TDAH aumenten el riesgo de muerte súbita/cardiaca. Aunque no existe la confirmación del aumento del riesgo de eventos adversos cardíacos a partir del tratamiento con medicamentos para el TDAH, los profesionales deben considerar este riesgo potencial. Todos los medicamentos con efectos simpaticomiméticos indicados en el manejo del TDAH se deben usar con precaución en pacientes que: a) están involucrados en ejercicios o actividades extenuantes, b) usan estimulantes, o c) presentan antecedentes familiares de muerte súbita/cardiaca. Antes de iniciar el tratamiento con medicamentos simpaticomiméticos, se deben obtener los antecedentes familiares y personales (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular) y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca. En pacientes con factores de riesgo relevantes, y fundamentado en el juicio clínico, se puede considerar una mayor evaluación cardiovascular (por ej. electrocardiograma y ecocardiograma). Los pacientes que desarrollan síntomas tal como dolor torácico al esfuerzo, síncope inexplicado, u otros síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca durante el tratamiento del TDAH, deben efectuar una evaluación cardíaca de inmediato. Los pacientes considerados con necesidad de extender el tratamiento con RECIT® deben efectuar una evaluación periódica del estado cardiovascular (véase *Dosificación y forma de administración*).

Genitourinario

Efectos sobre la emisión de orina de la vejiga

En estudios controlados en adultos con TDAH, la tasa de retención urinaria y el retardo miccional aumentaron entre los sujetos con atomoxetina en comparación con los sujetos con placebo. Un problema de retención urinaria o retardo miccional se debe considerar potencialmente relacionado con atomoxetina.

Priapismo

Se informaron casos infrecuentes de priapismo, definido como erección del pene dolorosa o no dolorosa que dura más de 4 horas, en pacientes pediátricos y adultos tratados con RECIT®. En los casos en que se dispone de información de seguimiento, las erecciones se resolvieron, algunos después de la suspensión de RECIT®. En el caso de sospecha de priapismo se requiere atención médica inmediata.

Vascular

Vasculopatía periférica, Incluyendo el fenómeno de Raynaud. Los medicamentos utilizados para tratar el TDAH, incluyendo estimulantes y no estimulantes (RECIT®), se asocian con vasculopatía periférica, incluyendo el fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas suelen ser intermitentes y leves; sin embargo, secuelas muy raras pueden incluir ulceración digital y / o ruptura de tejidos blandos. Se observaron efectos de vasculopatía periférica, incluyendo el fenómeno de Raynaud, en los informes posteriores a la comercialización para dosis terapéuticas en diferentes momentos en todos los grupos etarios a lo largo del curso del tratamiento. Los signos y síntomas generalmente mejoran después de la reducción de la dosis o la discontinuación del fármaco. Es necesaria la observación digital cuidadosa para detectar cualquier cambio que pudiera ocurrir durante el tratamiento con medicamentos para el TDAH. Para ciertos pacientes, una evaluación clínica adicional (por ejemplo, la derivación a un médico especialista en reumatología) puede ser apropiada.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

No se efectuaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. RECIT® no se debe usar durante el embarazo excepto que los beneficios potenciales justifiquen los potenciales riesgos para el feto. Se desconoce el efecto de RECIT® sobre el trabajo de parto y parto en seres humanos.

El grado de exposición durante el embarazo en los estudios clínicos es muy limitado.

Lactancia

Atomoxetina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de las ratas. Se desconoce si se excretan en la leche humana. Debe tenerse precaución si se administra RECIT® a una mujer amamantando. El médico decidirá en caso necesario suspender la lactancia.

Pediatría (<6 años de edad)

No se estableció la seguridad y eficacia de RECIT® en pacientes pediátricos menores a 6 años de edad.

Pediatría (6-18 años de edad)

Riesgo de comportamiento e ideación relacionada con suicidio en niños (véase también *Advertencias y precauciones especiales de empleo - Asociación potencial con aparición de cambios emocionales y de comportamiento incluyendo daños autoinfligidos*).

Datos de estudios clínicos pediátricos controlados con placebo

Se identificó un aumento del riesgo de eventos relacionados con suicidio en comparación con placebo, en niños y adolescentes que recibieron RECIT®, en un análisis combinado de 12 estudios a corto plazo (6-18 semanas), controlados con placebo (11 en TDAH y 1 en enuresis). De los 1357 pacientes que recibieron RECIT®, 5 (0,37%) informaron **ideación suicida** en comparación con 0% de 851 pacientes que recibieron placebo. Además se identificó un **intento de suicidio** (sobredosis) que ocurrió en un paciente con RECIT®. Estos 6 eventos ocurrieron en pacientes que recibieron RECIT® de 7 a 12 años de edad de sexo masculino. No se presentaron eventos en adolescentes mayores, que comprendieron aproximadamente el 25 por ciento de la población del estudio. El tiempo hasta el inicio varió entre 9 y 32 días, y las dosis variaron entre 0,48 a 1,40 mg/kg/día. Un análisis similar en pacientes adultos tratados con RECIT® por TDAH o trastorno depresivo mayor (TDM) no encontró aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida con el uso de RECIT® en comparación con placebo.

En estos numeradores no se incluyeron 6 casos (3 en la rama de RECIT® y 3 en la rama placebo) de acciones lesivas potencialmente autoinfligidas no fatales cuya intención se desconoce, incluyendo quemaduras, y tomar más de una dosis de medicación a la vez.

Datos posteriores a la comercialización

Se presentaron informes muy infrecuentes de ideación suicida, intento de suicidio, depresión suicida y suicidio completado en niños y adolescentes (véase *Reacciones adversas, reacciones adversas al medicamento poscomercialización, tablas 10 y 11*). Se recomienda un riguroso monitoreo clínico en cuanto a ideación suicida u otros indicadores de potencial comportamiento suicida en pacientes de todas las edades. Esto incluye el monitoreo de cambios emocionales y de comportamiento tipo agitación, y el empeoramiento clínico.

Irritabilidad y cambios del humor: datos de estudios clínicos

Los datos a partir de estudios clínicos en niños y adolescentes muestran

mayores tasas de irritabilidad, cambios del humor, agresión, llanto y tristeza en comparación con placebo (véase **Reacciones adversas, tabla 6 y 7**). No está clara la relación entre estos eventos y el comportamiento relacionado con suicidio en niños y adolescentes con TDAH, si la hay.

Comportamiento agresivo y hostilidad

Se debe monitorear a los pacientes que comienzan tratamiento para TDAH en cuanto a la presentación o empeoramiento de comportamiento agresivo y hostilidad. Se debe instruir a los cuidadores/pacientes consultar al médico lo antes posible si observan aumento de la agresión u hostilidad. Se observó comportamiento agresivo u hostilidad en pacientes con TDAH y se informó con algunos medicamentos indicados para el tratamiento del TDAH. Aunque no existe evidencia concluyente de que atomoxetina provoque comportamiento agresivo u hostilidad, éste se observó con mayor frecuencia en estudios clínicos entre niños, adolescentes y adultos tratados con atomoxetina en comparación con placebo (la tasa de riesgo varía entre 1,03 en niños y adolescentes a 1,38 en adultos, estadísticamente no significativo).

Geriatría (>65 años de edad)

No se estableció la seguridad y eficacia de RECIT® en pacientes mayores.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

No se requieren pruebas habituales de laboratorio.

Metabolismo de la CYP2D6: los metabolizadores débiles (MD) de CYP2D6 presentan un ABC 10 veces mayor y una concentración máxima 5 veces mayor con una dosis dada de RECIT® en comparación con los metabolizadores potentes (MP). Aproximadamente el 7% de la población caucásica es MD. Se dispone de pruebas de laboratorio para identificar a los MD de CYP2D6. El nivel de sangre en los MD es similar a aquellos obtenidos mediante la ingesta de inhibidores potentes de la CYP2D6. Los mayores niveles sanguíneos en los MD llevan a una mayor tasa de algunos efectos adversos de RECIT® (véase **Reacciones adversas**).

INTERACCIONES

Resumen

RECIT® (clorhidrato de atomoxetina) se metaboliza principalmente por la vía de la CYP2D6 a 4-hidroxiatomoxetina. En los metabolizadores potentes (MP), los inhibidores de la CYP2D6 (por ej. paroxetina, fluoxetina, quinidina) aumentan la concentración plasmática en estado de equilibrio de atomoxetina a exposiciones similares a las observadas en los metabolizadores débiles (MD). Puede requerirse un ajuste de la dosis de RECIT® cuando se administra en forma concomitante con inhibidores de la CYP2D6, por ej. Paroxetina, fluoxetina y quinidina (véase **Dosis y administración**). En individuos MP tratados con paroxetina o fluoxetina, el ABC de atomoxetina es aproximadamente 6 a 8 veces mayor y la C_{max} es aproximadamente 3 a 4 veces mayor que cuando se administra atomoxetina como agente único.

RECIT® se debe usar con precaución si se administra en forma concomitante con otros medicamentos que aumentan el intervalo QT o alteran el equilibrio electrolítico o inhiben la CYP2D6.

Los estudios *in vitro* sugieren que la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 a los MD, no aumentarán la concentración plasmática de atomoxetina aún más.

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

Los medicamentos que afectan a la norepinefrina se deben usar con precaución cuando se administran en forma concomitante con RECIT®, debido al potencial de efectos farmacológicos aditivos o de sinergia.

Interacciones con medicamentos

Tabla 5. Interacciones farmacológicas establecidas o potenciales con RECIT®

Medicamento Ref.	Efecto	Comentario clínico
Inhibidores de la MAO	T	Se informaron reacciones serias, algunas veces fatales, cuando se administraron inhibidores de la MAO en forma concomitante o en proximidad cercana a otros medicamentos que afectan la concentración de monoaminas cerebrales.
Desipramina	EC	La administración concomitante de RECIT® con desipramina no modifica la farmacocinética de desipramina
		Dado que la desipramina tiene efectos noradrenérgicos, no se debe usar en combinación con RECIT®

Fluoxetina, paroxetina	EC	La administración concomitante de inhibidores selectivos de la CYP2D6 puede aumentar la concentración plasmática en estado de equilibrio de atomoxetina a exposiciones similares a las observadas en pacientes con metabolización débil por la CYP2D6	Puede requerirse un lento ajuste de la dosis de RECIT® en aquellos pacientes que también reciben fluoxetina, paroxetina u otro fármaco inhibidor de la CYP2D6 (véase Dosis y administración, poblaciones especiales)
Salbutamol u otros agonistas de receptores β adrenérgicos	EC	No se observó interacción significativa entre salbutamol y atomoxetina	RECIT® se puede usar en forma combinada con agonistas β2 inhalados, por ej. salbutamol, pero se debe usar con precaución en pacientes tratados con agonistas β2 de administración sistémica (oral o intravenoso), incluyendo salbutamol
Medicamentos antihipertensivos y agentes presores	T	Posibles efectos sobre la presión arterial	RECIT® se debe usar con precaución en pacientes tratados con medicamentos antihipertensivos y agentes presores, o con otros medicamentos que aumenten la presión arterial
Metilfenidato	EC	La administración conjunta de metilfenidato y RECIT® no aumenta los efectos cardiovasculares más de los observados con la administración de metilfenidato como agente único	
Midazolam	EC	La administración concomitante de RECIT® con midazolam resultó en un pequeño aumento de la concentración plasmática de midazolam	No se requiere ajuste de dosis
Medicamentos con importante unión a proteínas plasmáticas	<i>in vitro</i>	Atomoxetina no afecta la unión de warfarina, ácido acetilsalicílico, fenitoína ni diazepam a la albúmina humana <i>in vitro</i> . En forma similar, estos compuestos no afectan la unión de atomoxetina a la albúmina humana	No se requiere ajuste de dosis
Medicamentos que modifican el pH gástrico	EC	Los medicamentos que aumentan el pH gástrico (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio, omeprazol) no afectan la biodisponibilidad de RECIT®	No se requiere ajuste de dosis

Abreviaturas: EC= estudio clínico; T= térico

Interacción del medicamento con los alimentos

RECIT® se puede ingerir con o sin alimentos.

Interacciones del medicamento con el estilo de vida

Alcohol

El consumo de etanol con RECIT® no modifica los efectos intoxicantes del etanol.

REACCIONES ADVERSAS

Se administró RECIT® a 3262 pacientes niños o adolescentes con TDAH y a 471 adultos con TDAH en estudios clínicos. Durante los estudios clínicos de TDAH, 1409 pacientes (1236 pediátricos y 173 adultos) se trataron durante más de 1 año y 1940 pacientes (1704 pediátricos y 236 adultos) se trataron durante más de 6 meses.

Los datos en las siguientes tablas y texto no se pueden usar para predecir la incidencia de efectos adversos en el curso de la práctica médica habitual, donde las características del paciente y otros factores difieren de aquellos que prevalecen en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no se pueden comparar con los datos obtenidos a partir de otras investigaciones clínicas que comprenden tratamientos, usos o investigadores diferentes. Los datos citados suministran al médico tratante el fundamento para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de eventos adversos en la población estudiada.

Estudios clínicos en niños y adolescentes

Motivos de la suspensión del tratamiento debido a eventos adversos en estudios clínicos con niños y adolescentes

En estudios agudos controlados con placebo en niños y adolescentes, el 4,1% (27/661) de los sujetos con atomoxetina y el 1,2% (5/410) sujetos con placebo suspendieron por eventos adversos. En todos los estudios (que incluyen estudios abiertos y a largo plazo), el 5,8% de los pacientes metabolizadores potentes (MP) y el 8,9% de los pacientes metabolizadores débiles (MD)

suspendieron debido a un evento adverso. Entre los pacientes tratados con RECIT® (los motivos de la suspensión informados por más de 1 paciente fueron: somnolencia (0,8%, N = 5), agresión (0,5%, N = 3); irritabilidad (0,5%, N = 3); vómitos (0,5%, N = 3) y dolor abdominal (0,3%, N = 2).

Eventos adversos observados frecuentemente en estudios agudos controlados con placebo en niños y adolescentes

Los eventos adversos que se observaron con frecuencia con el uso de RECIT® (incidencia 2% o mayor) y no observados con incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo (incidencia en RECIT® mayor que en placebo) se listan en la tabla 6 para todos los estudios agudos controlados con placebo. Los resultados fueron similares en los estudios con administración dos veces por día y con una vez por día, excepto lo presentado en la tabla 7, que muestra los resultados con una y dos veces por día para eventos adversos seleccionados. Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes tratados con RECIT® (incidencia del 5% o mayor y al menos el doble de la incidencia en los pacientes con placebo, tanto con una como con dos administraciones por día) fueron: disminución del apetito, mareos, dispepsia, fatiga y/o letargo, irritabilidad, náuseas, somnolencia y vómitos (véase la tabla 6). En las tabla 2 a 4 se presentan datos adicionales sobre presión arterial y frecuencia cardíaca a partir de los estudios clínicos en TDAH.

Tabla 6: eventos adversos frecuentes emergentes del tratamiento, informados en estudios clínicos de RECIT® controlados con placebo en niños y adolescentes con TDAH*

Evento adverso	Porcentaje de pacientes con informe de eventos	
	RECIT® (N = 657)	Placebo (N = 408)
Alteraciones gastrointestinales		
Dolor abdominal superior	18	13
Dispepsia	5	1
Náuseas	9	6
Vómitos	11	6
Trastornos generales		
Fatiga y/o letargo	8	4
Investigaciones		
Disminución de peso	2	0
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Anorexia	2	<1
Disminución del apetito	16	6
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	5	2
Cefaleas	21	20
Somnolencia	10	4
Trastornos psiquiátricos		
Irritabilidad	7	4
Cambios del humor	2	<1
Trastornos respiratorios		
Rinorrea	4	2
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción	3	1

a. Eventos informados por al menos el 2% de los pacientes tratados con atomoxetina y mayor que placebo. Los siguientes eventos no cumplieron este criterio pero se informaron en más pacientes tratados con atomoxetina que en pacientes tratados con placebo y están posiblemente relacionados con el tratamiento con atomoxetina: agresión, aumento de la presión arterial, despertar temprano en la mañana, sofocos, midriasis, taquicardia sinusal, llanto, tristeza, ideación suicida. Los siguientes eventos se informaron en al menos el 2% de los pacientes tratados con atomoxetina y en forma igual o menor que con placebo: tos, diarrea, insomnio, congestión nasal, nasofaringitis, faringitis, pirexia, infección del tracto respiratorio superior.

Tabla 7. Eventos adversos frecuentes emergentes del tratamiento asociados con el uso de RECIT® en estudios agudos (hasta 9 semanas) en niños y adolescentes*

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que informaron eventos en estudios con administración 2xd		Porcentaje de pacientes que informaron eventos en estudios con administración 1xd	
	RECIT® (N = 340)	Placebo (N = 207)	RECIT® (N = 317)	Placebo (N = 201)
Alteraciones gastrointestinales				
Dolor abdominal	1	<1	3	<1
Dolor abdominal superior	21	16	15	8
Constipación	3	1	<1	0

Dispepsia	4	2	6	<1
Náuseas	7	8	10	4
Vómitos	12	9	11	2
Trastornos generales				
Fatiga y/o letargo	5	5	11	2
Pirexia	5	7	6	4
Infecciones e infestaciones				
Infección del oído	3	1	1	<1
Influenza	3	1	1	<1
Faringitis estreptocócica	2	<1	<1	<1
Investigaciones				
Disminución del peso	3	0	2	0
Trastornos del metabolismo y nutricionales				
Anorexia	2	<1	3	<1
Disminución del apetito	13	6	19	5
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	6	3	4	<1
Cefalea	28	25	14	15
Sedación	1	1	3	1
Somnolencia	7	5	14	3
Trastornos psiquiátricos				
Agresión	1	1	3	<1
Llanto	2	1	1	0
Cambios del humor	2	0	3	1
Irritabilidad	8	5	6	3
Trastornos respiratorios				
Tos	11	7	6	9
Rinorrea	4	3	3	1
Trastornos de piel y tejido subcutáneo				
Erupción	4	1	2	1

a. Eventos informados en al menos 2% de los pacientes tratados con atomoxetina y mayor que placebo en estudios con administración una o dos veces por día.

Los siguientes eventos adversos se observaron en pacientes niños y adolescentes, y se obtuvieron a partir de estudios clínicos en curso: **Frecuentes:** depresión (incluyendo depresión mayor, síntomas depresivos, humor depresivo y disfórica), insomnio (incluyendo insomnio inicial, insomnio medio e insomnio terminal) y prurito.

Infrecuentes: astenia, palpaciones, taquicardia sinusal, síncope (incluye síncope vasovagal) y temblor.

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos el 2% de pacientes niños y adolescentes con MD de CYP2D6 y presentaron mayor frecuencia estadísticamente significativa en pacientes MD en comparación con pacientes MP de CYP2D6: disminución del apetito (24% de MD, 17% de MP); insomnio e insomnio medio (14% de MD, 7% de MP); disminución de peso (7% de MD, 4% de MP); constipación (7% de MD, 4% de MP); sedación (4% de MD, 2% de MP); depresión y/o humor deprimido (5% de MD, 3% de MP); abrasión (4% de MD, 2% de MP); temblor (5% de MD, 1% de MP); despertar temprano en la mañana (2% de MD, 1% de MP); enuresis (3% de MD, 1% de MP); prurito (3% de MD, 1% de MP); midriasis (2% de MD, 1% de MP); conjuntivitis (3% de MD, 1% de MP); síncope (2% de MD, 1% de MP); mordida de animal (2% de MD, 1% de MP).

Estudios clínicos en adultos

Motivos de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos en estudios agudos controlados con placebo en adultos

En los estudios agudos controlados con placebo en adultos, el 8,5% (23/270) de sujetos con atomoxetina y el 3,4% (9/266) de sujetos con placebo suspendieron por eventos adversos. Entre los pacientes tratados con RECIT®, insomnio (1,1%, N = 3); dolor torácico (0,7%, N = 2); palpaciones (0,7%, N = 2); y retención urinaria (0,7%, N = 2) fueron los motivos de suspensión informados en más de 1 paciente.

Eventos adversos observados con frecuencia en estudios agudos controlados con placebo en adultos

Los eventos adversos que se observaron con frecuencia en asociación con el uso de RECIT® (incidencia del 2% o mayor) y no se observaron con incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo (incidencia con RECIT® mayor que con placebo) se listan en la tabla 8.

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes tratados con RECIT® (incidencia del 5% o mayor y al menos el doble de incidencia que en pacientes con placebo) fueron: constipación, sequedad de boca, náuseas, disminución del apetito, mareos, insomnio, disminución de la libido, problemas eyaculatorios, trastornos eréctiles,

demora en la micción y/o retención urinaria y/o micción dificultosa, y dismenorrea (véase la tabla 8). Se presentan datos adicionales sobre presión arterial y frecuencia cardíaca a partir de los estudios en TDAH en las tablas 1-3.

Tabla 8. Eventos adversos frecuentes emergentes del tratamiento, asociados con el uso de RECIT® en estudios agudos (hasta 10 semanas) en adultos

Evento adverso	Porcentaje de pacientes con informe de eventos	
	RECIT® (N = 269)	Placebo (N = 263)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	4	1
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	10	4
Boca seca	21	6
Dispepsia	6	4
Flatulencia	2	1
Náuseas	12	5
Trastornos generales		
Fatiga y/o letargo	7	4
Pirexia	3	2
Escalofríos	3	1
Infecciones		
Sinusitis	6	4
Investigaciones		
Disminución del peso	2	1
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Disminución del apetito	10	3
Trastornos músculo esqueléticos		
Mialgia	3	2
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	6	2
Cefalea	17	17
Insomnio y/o insomnio medio	17	8
Parestesias	4	2
Dolor de cabeza sinusal	3	1
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	4	3
Disminución de la libido	6	2
Alteraciones del sueño	4	2
Trastornos renales y urinarios		
Demora en orinar y/o retención urinaria y disuria	8	0
Trastornos del sistema reproductor y mamas		
Dismenorrea ^a	7	3
Falta de eyaculación ^b y/o trastorno de eyaculación ^b	5	2
Disfunción eréctil ^b	7	1
Impotencia ^b	3	0
Demora en la menstruación ^c	2	1
Trastorno menstrual ^c	3	2
Menstruación irregular ^c	2	0
Orgasmo anormal	2	1
Prostatitis ^b	3	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción	2	1
Aumento de sudoración	4	1
Trastornos vasculares		
Sofocos	3	1

- a. Eventos informados en al menos el 2% de los pacientes tratados con atomoxetina y mayor que con placebo. Los siguientes eventos no cumplieron este criterio pero se informaron en más pacientes tratados con atomoxetina que en pacientes tratados con placebo y están posiblemente relacionados con el tratamiento con atomoxetina: despertar temprano en la mañana, frialdad periférica, taquicardia. Los siguientes eventos se informaron en al menos el 2% de los pacientes tratados con atomoxetina y en forma igual o menor que con placebo: dolor abdominal superior, artralgia, dolor de espalda, tos, diarrea, influenza, irritabilidad, nasofaringitis, dolor de garganta, infección del tracto respiratorio superior, vómitos.
- b. En base al número total de hombres (RECIT®, N = 174, placebo, N = 172).
- c. En base al número total de mujeres (RECIT®, N = 95; placebo, N = 91).

Los siguientes eventos adversos se observaron en pacientes adultos y se obtuvieron a partir de los estudios clínicos en curso:

Frecuentes: agitación, astenia, disgeusia, nerviosismo, sofocos, hiperhidrosis, polaquiritia, somnolencia (incluyendo sedación), dolor testicular, sed y temblor.

Infrecuentes: sensación de frío, espasmos musculares, prurito, inquietud, urticaria y visión borrosa.

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos el 2% de pacientes adultos con metabolismo débil (MD) de la CYP2D6 y presentaron mayor frecuencia estadísticamente significativa en pacientes MD en comparación con pacientes metabolizadores potentes (MP) de la CYP2D6: visión borrosa (3,9% de MD, 1,3% de MP); boca seca (34,5% de MD, 17,4% de MP); constipación (11,3% de MD, 6,7% de MP); nerviosismo (4,9% de MD, 1,9% de MP); disminución del apetito (23,2% de MD, 14,7% de MP); temblor (5,4% de MD, 1,2% de MP); insomnio (19,2% de MD, 11,3% de MP); trastornos del sueño (6,9% de MD, 3,4% de MP); insomnio medio (5,4% de MD, 2,7% de MP); insomnio terminal (3,0% de MD, 0,9% de MP); retención urinaria (5,9% de MD, 1,2% de MP); disfunción eréctil (20,9% de MD, 8,9% de MP); trastornos de la eyaculación (6,1% de MD, 2,2% de MP); hiperhidrosis (14,8% de MD, 6,8% de MP); frialdad periférica (3,0% de MD, 0,5% de MP).

Disfunción sexual masculina y femenina

Atomoxetina parece deteriorar la función sexual en algunos pacientes. Los cambios en el deseo sexual, desempeño sexual y satisfacción sexual no están bien evaluados en la mayoría de los estudios clínicos debido a que requieren atención especial y porque los pacientes y médicos pueden ser reacios a conversar sobre ellos. En forma acorde, es posible que las estimaciones de incidencia de experiencias y desempeño sexual adverso citadas en el rótulo del producto subestimen la incidencia real. La tabla a continuación muestra la incidencia de efectos adversos sexuales informados por al menos el 2% de los pacientes adultos que recibieron RECIT® en estudios controlados con placebo.

Tabla 9

	RECIT®	Placebo
Disfunción eréctil ^a	7%	1%
Disminución de la libido	6%	2%
Ausencia de eyaculación ^a y/o trastorno de eyaculación ^a	5%	2%
Impotencia ^a	3%	0%
Orgasmo anormal	2%	1%

a. Hombres únicamente

No existen estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual durante el tratamiento con RECIT®. Aunque es difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual asociada con el uso de RECIT®, los médicos deben interrogar habitualmente sobre tales efectos adversos posibles.

Reacciones adversas al fármaco posterior a la comercialización

Durante los primeros 5 años de experiencia poscomercialización, se calcula que más de 5 millones de pacientes se trataron con RECIT®, para 1715000 años-paciente de tratamiento.

Las tabla 10 y 11 se basan en el informe espontáneo de eventos adversos posterior a la comercialización. Los porcentajes presentados se calcularon dividiendo el número de eventos adversos informados a la compañía por el número calculado de pacientes expuestos al medicamento durante el mismo período de tiempo. No se estableció la relación causal entre RECIT® y la emergencia de estos eventos.

Tabla 10. Informe espontáneo de eventos adversos poscomercialización de RECIT® en niños y adolescentes con TDAH

Evento adverso	Frecuencia			
	≥1%	<1% y ≥0,1%	<0,1% y ≥0,01%	<0,01%
Trastornos cardíacos				
Palpitaciones				x
Taquicardia sinusal			x	
Prolongación del QT en electrocardiograma ^a				x
Trastornos oculares				
Midriasis			x	
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal			x	
Dispepsia				x
Efectos hepatobiliares				x
Pruebas de función hepática anormales				x

Vómitos			x	
Trastornos generales				
Letargo				x
Muerte súbita				x
Lesiones				
Sobredosis			x	
Investigaciones				
Disminución de peso			x	
Trastornos del metabolismo y nutricionales				
Anorexia			x	
Disminución del apetito			x	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos			x	
Hipoestesia				x
Parestesia				x
Convulsiones ^a			x	
Somnolencia	x			
Síncope ^e				x
Tics				x
Trastornos psiquiátricos				
Agresión/hostilidad			x	
Ansiedad			x	
Depresión y humor depresivo			x	
Despertar temprano en la mañana				x
Irritabilidad			x	
Cambios del humor			x	
Trastornos sensoriales incluyendo alucinaciones				x
Suicidios ^a				x
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Hiperhidrosis				x
Prurito				x
Erupción			x	
Trastornos urogenitales				
Dolor genital en el hombre				x
Erección dolorosa o prolongada del pene				x
Vacilación urinaria				x
Retención urinaria				x
Trastornos vasculares				
Inestabilidad vascular periférica, por ej. fenómeno de Raynaud				x
Potencial de exacerbación del fenómeno de Raynaud preexistente				x

- a. Estos casos informados espontáneamente no están bien documentados y se desconoce el método de corrección.
b. Frecuencia de convulsiones informadas: 0,01%.
c. Incluye informes de "pérdida de consciencia".
d. Incluye informes de suicidio cometido, ideación suicida, intento de suicidio y depresión suicida.

Tabla 11. Informe espontáneo de eventos adversos poscomercialización de RECIT® en pacientes adultos con TDAH

Evento adverso	Frecuencia			
	≥1%	<1% y ≥0,1%	<0,1% y ≥0,01%	<0,01%
Trastornos cardíacos				
Palpitaciones				x
Taquicardia sinusal			x	
Prolongación del QT en electrocardiograma ^a				x
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal			x	
Constipación			x	
Boca seca			x	
Dispepsia				x
Flatulencia				x
Efectos hepatobiliares				x
Pruebas de función hepática anormales				x
Náuseas			x	
Trastornos generales				
Fatiga			x	
Letargo				x
Escalofríos			x	
Muerte súbita				x

Lesiones				
Sobredosis				x
Investigaciones				
Disminución de peso			x	
Trastornos del metabolismo y nutricionales				
Disminución del apetito			x	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos			x	
Hipoestesia				x
Insomnio			x	
Insomnio medio				x
Convulsiones ^a				x
Dolor de cabeza sinusal				x
Síncope ^e				x
Tics				x
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad			x	
Depresión y humor depresivo			x	
Despertar temprano en la mañana				x
Disminución de la libido				x
Trastornos del sueño				
Suicidio ^a				x
Trastornos renales y urinarios				
Dificultad en la micción			x	
Vacilación urinaria			x	
Retención urinaria			x	
Trastornos del sistema reproductor y mamas				
Dismenorrea				x
Trastorno en la eyaculación			x	
Problemas en la eyaculación				x
Disfunción eréctil			x	
Dolor genital en el hombre				x
Menstruación irregular				x
Órgasmo anormal				x
Prostatitis				x
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Dermatitis				x
Hiperhidrosis				x
Trastornos urogenitales				
Dolor genital en el hombre				x
Erección dolorosa o prolongada del pene				x
Trastornos vasculares				
Sofocos			x	
Frío periférico				x
Inestabilidad vascular periférica, por ej. fenómeno de Raynaud				x
Potencial para exacerbación del fenómeno de Raynaud preexistente				x

- a. Estos casos informados en forma espontánea no están bien documentados y se desconoce el método de corrección.
b. Frecuencia informada de convulsiones= 0,0035%.
c. Incluye informes de "pérdida de consciencia".
d. Incluye informes de suicidio cometido, ideación suicida, intento de suicidio y depresión suicida.

En la experiencia posterior a la comercialización se informaron reacciones serias en piel, insuficiencia hepática y lesión hepática grave con una tasa de informe espontáneo menor al 0,001%.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha 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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. vía e-mail a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIS

Durante el período de poscomercialización, se presentaron informes de sobredosis no fatales agudas y crónicas de RECIT® solo. Los síntomas informados con mayor frecuencia que acompañaron a la sobredosis

aguda y crónica fueron somnolencia, mareo, temblor, comportamiento anormal y síntomas gastrointestinales. También se informó hiperactividad y agitación. También se observaron signos y síntomas congruentes con una activación leve a moderada del sistema nervioso simpático (por ej. midriasis, taquicardia, boca seca, aumento de la presión arterial). La mayoría de los eventos fue leve a moderado. En algunos casos de sobredosis de RECIT® también se informaron convulsiones, incluyendo mioclonías de las extremidades. En forma menos frecuente se informó prolongación del QT y cambios mentales, incluyendo desorientación y alucinaciones.

No se presentaron muertes con las sobredosis de RECIT® solo. También se presentaron informes de sobredosis aguda, fatal por la ingestión mixta de RECIT® y al menos otro medicamento.

En los primeros 18 meses de disponibilidad en el mercado en EEUU, entre los informes de sobredosis mixta que involucraron a RECIT®, donde se ingirió al menos otro medicamento en cantidad de sobredosis, se informaron 3 muertes, todas en adultos. La mayor cantidad de RECIT® como agente único en sobredosis única, fue de 1400 mg ingeridos por un paciente de 17 años de edad. Este paciente experimentó dolor torácico y somnolencia y se trató con carbón activado aproximadamente 2 horas después de la ingestión, recobrándose por completo después de una noche en el hospital para observación.

Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto establecido para la sobredosis de RECIT®. El tratamiento debe ser de soporte, incluyendo el establecimiento de una vía aérea cuando sea necesario, monitoreo de signos vitales y cardíacos, conjuntamente con medidas sintomáticas y de soporte adecuadas. Puede estar indicado el lavado gástrico si se efectúa poco después de la ingestión. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. Dado que la atomoxetina se une en gran medida a las proteínas, no es probable que la diálisis sea útil para el tratamiento de la sobredosis.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

(011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones"

ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

RECIT® no es una sustancia controlada.

RECIT® no es un medicamento estimulante. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de potencial de abuso en adultos que comparó los efectos de RECIT® y placebo, RECIT® no se asoció con un patrón de respuesta que sugiera propiedades estimulantes ni euforizantes.

Los datos de estudios clínicos en más de 4000 niños, adolescentes y adultos con TDAH demostraron únicamente incidentes aislados de uso no apropiado del medicamento o autoadministración inadecuada asociada a RECIT®. No se observó evidencia de síntomas de rebote o eventos adversos que sugieran un síndrome por suspensión del medicamento o de privación.

En estudios preclínicos, atomoxetina no demostró un perfil de comportamiento ni propiedades estimulantes asociado con medicamentos con posibilidad de abuso.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C.

No use este producto luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

PRESENTACIONES

RECIT® 10 envases conteniendo 7 cápsulas

RECIT® 18 envases conteniendo 7 cápsulas

RECIT® 25 envases conteniendo 14 cápsulas

RECIT® 40 envases conteniendo 14 cápsulas

RECIT® 60 envases conteniendo 14 cápsulas

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para mayor información sobre nuestros productos

Visité nuestro sitio: www.gador.com/productos

O envíanos tu consulta a: info@gador.com

Elaborado en Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N° 50.909

Fecha de última revisión: 12/2016

G00205601-01

