



APSEN FARMACÊUTICA S/A

www.apsen.com.br

Rua Barão do Rio Branco, 835
Santo Amaro . 04753-001
São Paulo . SP . Brasil

Tel. +55 11 5645.5011
Fax. +55 11 5641.2305

ATENTAH

cloridrato de atomoxetina

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg. Caixas com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 10 mg contém:

Cloridrato de atomoxetina (equivalente a 10 mg de atomoxetina).....11,428 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 18 mg contém:

Cloridrato de atomoxetina (equivalente a 18 mg de atomoxetina).....20,570 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina, amarelo de quinolina, amarelo crepúsculo e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 25 mg contém:

Cloridrato de atomoxetina (equivalente a 25 mg de atomoxetina).....28,569 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina, azul brilhante, vermelho allura 129 e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 40 mg contém:

Cloridrato de atomoxetina (equivalente a 40 mg de atomoxetina).....45,711 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina, azul brilhante, vermelho allura 129 e dióxido de



titânio.

Cada cápsula de 60 mg contém:

Cloridrato de atomoxetina (equivalente a 60 mg de atomoxetina).....68,567 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina, azul brilhante, vermelho allura 129, amarelo de quinolina, amarelo crepúsculo e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 80 mg contém:

Cloridrato de atomoxetina (equivalente a 80 mg de atomoxetina).....91,422 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina, azul brilhante, vermelho allura 129, amarelo de quinolina e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ATENTAH (atomoxetina) é indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos, adolescentes ou pediátricos com idade superior a 6 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de atomoxetina no tratamento do TDAH foi estabelecida em sete estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados, realizados em crianças, adolescentes e adultos, que preencheram os critérios da 4ª edição do Manual Estatístico e de Diagnóstico (DSM-IV) para o TDAH.

Estudos de TDAH em Crianças e Adolescentes

A eficácia de atomoxetina no tratamento do TDAH foi estabelecida em 4 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo de pacientes pediátricos (idades de 6 a 18 anos). Aproximadamente um terço dos pacientes preencheram os critérios do DSM-IV para subtipo desatento e dois terços preencheram os critérios para os subtipos desatento e hiperativo / impulsivo.



Os sinais e sintomas de TDAH foram avaliados por uma comparação da mudança média da linha de base até o desfecho de pacientes tratados com atomoxetina e placebo, adotando uma análise por “intenção de tratar” para a Escala para TDAH versão IV para pais (ADHDRS), administrada e pontuada pelo investigador, incluindo a pontuação total da escala e as subescalas: hiperativo/impulsivo e desatento. Cada item na Escala de Avaliação do TDAH avalia um sintoma, de acordo com os critérios para TDAH no DSM-IV.

No Estudo 1, um estudo do tratamento agudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose-resposta em crianças e adolescentes de 8 a 18 anos (N = 297), os pacientes receberam uma dose fixa de atomoxetina (0,5, 1,2 ou 1,8 mg / kg / dia) ou placebo. A atomoxetina foi administrada como uma dose dividida no início da manhã e no final da tarde / início da noite. Nas 2 doses mais altas, a melhora dos sintomas do TDAH se mostrou estatisticamente superior nos pacientes tratados com atomoxetina, comparado aos pacientes tratados com placebo, conforme medido na escala de ADHDRS. A dose de atomoxetina de 1,8 mg / kg / dia não proporcionou nenhum benefício adicional em relação ao observado com a dose de 1,2 mg / kg / dia. A dose de atomoxetina de 0,5 mg / kg / dia não foi superior ao placebo.

No Estudo 2, um estudo de tratamento agudo de 6 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com crianças e adolescentes de 6 a 16 anos (N = 171), os pacientes receberam atomoxetina ou placebo. A atomoxetina foi administrada em dose única no início da manhã e sua dose titulada com base no peso e de acordo com a resposta clínica, até uma dose máxima de 1,5 mg / kg / dia. A dose final média de atomoxetina foi de aproximadamente 1,3 mg / kg / dia. Houve uma melhora estatisticamente significativa nos sintomas do TDAH com o uso de atomoxetina comparado ao placebo, conforme escala de avaliação ADHDRS. Este estudo mostra que a atomoxetina é eficaz quando administrado uma vez ao dia pela manhã.

Em 2 estudos idênticos, de 9 semanas, agudos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo com crianças de 7 a 13 anos (Estudo 3, N = 147; Estudo 4, N = 144), atomoxetina e metilfenidato foram comparados com placebo. A atomoxetina foi administrada em uma dose dividida pela manhã e ao final da tarde e titulada com base no peso de acordo com a resposta clínica. A dose máxima recomendada de atomoxetina foi de 2,0 mg / kg / dia. A dose final média de atomoxetina para ambos os estudos foi de aproximadamente 1,6 mg / kg / dia. Em ambos os estudos, os sintomas de TDAH apresentaram uma melhora estatisticamente superior com atomoxetina em comparação ao placebo, conforme medido pela escala de avaliação ADHDRS.



O exame dos subconjuntos da população com base no sexo e na idade (<12 e 12 a 17) não revelou qualquer resposta diferencial com base nesses subgrupos. Não houve exposição suficiente de grupos étnicos diferentes de caucasianos para permitir a exploração das diferenças nesses subgrupos.

Estudo de Manutenção - A eficácia da atomoxetina no tratamento de manutenção do TDAH foi estabelecida em um estudo ambulatorial de crianças e adolescentes (idades de 6 a 15 anos). Pacientes que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH que mostraram resposta contínua por cerca de 4 semanas durante uma fase inicial de tratamento aberto de 10 semanas com atomoxetina (1,2 a 1,8 mg / kg / dia) foram randomizados para a continuação de sua dose atual de atomoxetina (N = 292) ou placebo (N = 124) em tratamento duplo-cego para observação de recaída. A resposta durante a fase aberta foi definida como pontuação CGI-ADHD-S ≤ 2 e uma redução de pelo menos 25% em relação ao valor basal em “*ADHDRS-IV-Parent:Inv total score*”. Os pacientes que utilizaram atomoxetina e mostraram resposta contínua por aproximadamente 8 meses durante a primeira fase de tratamento duplo-cego foram novamente randomizados para a continuação de sua dose atual de atomoxetina (N = 81) ou para placebo (N = 82) sob tratamento duplo-cego para observação de recaída. A recaída durante a fase duplo-cega foi definida como aumentos de pontuação CGI-ADHD-S de pelo menos 2 desde o final da fase aberta e a pontuação total *ADHDRS-IV-Parent:Inv* retorna para $\geq 90\%$ da pontuação de entrada no estudo por 2 visitas consecutivas. Em ambas as fases duplo-cegas, os pacientes que receberam tratamento contínuo com atomoxetina tiveram tempos de recaída significativamente mais longos do que aqueles que receberam placebo.

Estudos de TDAH em Adultos

A eficácia da atomoxetina no tratamento do TDAH foi estabelecida em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo de pacientes adultos, com 18 anos ou mais, que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH.

Os sinais e sintomas de TDAH foram avaliados usando a versão de triagem da escala de classificação de TDAH de Conners administrada pelo investigador (CAARS), uma escala de 30 itens. A medida de eficácia primária foi a pontuação total de sintomas de TDAH de 18 itens (a soma das subescalas de desatenção e hiperatividade/impulsividade do CAARS) avaliada pela comparação da alteração média do início ao final do estudo, usando a análise por intenção de tratar.

Em 2 estudos de tratamento agudo idênticos, de 10 semanas, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (Estudo 5, N = 280; Estudo 6, N = 256), os pacientes receberam atomoxetina ou placebo. A atomoxetina foi administrada em uma dose dividida no início da manhã e no final da tarde / início da



noite e titulada de acordo com a resposta clínica em um intervalo de 60 a 120 mg/dia. A dose final média de atomoxetina para ambos os estudos foi de aproximadamente 95 mg/dia. Em ambos os estudos, os sintomas de TDAH melhoraram de forma estatisticamente significativa no grupo que utilizou atomoxetina, conforme medido na pontuação de sintomas de TDAH da escala CAARS.

O exame dos subconjuntos da população com base no sexo e na idade (<42 e \geq 42) não revelou qualquer resposta diferencial com base nesses subgrupos. Não houve exposição suficiente de grupos étnicos diferentes de caucasianos para permitir a exploração das diferenças nesses subgrupos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

O mecanismo preciso pelo qual a atomoxetina produz seus efeitos terapêuticos no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado à inibição seletiva do transportador de norepinefrina pré-sináptica, conforme determinado em estudos ex vivo de captação e depleção de neurotransmissores.

Farmacodinâmica

Uma análise de exposição-resposta abrangendo doses de atomoxetina (0,5, 1,2 ou 1,8 mg/kg/dia) ou placebo demonstrou que a exposição à atomoxetina se correlaciona com a eficácia, conforme medido pela Escala de Classificação de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade-IV-Versão dos Pais: administrado e pontuado pelo investigador. A relação exposição-eficácia foi semelhante à observada entre a dose e a eficácia.

Eletrofisiologia Cardíaca - O efeito de atomoxetina no prolongamento do QTc foi avaliado em um estudo cruzado randomizado, duplo-cego, positivo (moxifloxacina 400 mg) e controlado por placebo em homens saudáveis metabolizadores pobres de CYP2D6. Um total de 120 indivíduos saudáveis receberam atomoxetina (20 mg e 60 mg) duas vezes ao dia durante 7 dias. Não foram observadas grandes alterações no intervalo QTc (ou seja, aumentos > 60 mseg a partir da linha de base, QTc absoluto > 480 mseg) no estudo. No entanto, pequenas alterações no intervalo QTc não podem ser excluídas do estudo atual, porque o estudo falhou em demonstrar a sensibilidade do ensaio. Houve um ligeiro aumento no intervalo QTc com o aumento da concentração de atomoxetina.



Farmacocinética

A atomoxetina é bem absorvida após administração oral e é minimamente afetada pelos alimentos. É eliminado principalmente pelo metabolismo oxidativo através da via enzimática do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e subsequente glucuronidação. A atomoxetina tem meia-vida de cerca de 5 horas. Uma fração da população (cerca de 7% dos caucasianos e 2% dos afro-americanos) são metabolizadores pobres (PMs) de drogas metabolizadas pelo CYP2D6. Esses indivíduos têm atividade reduzida nesta via, resultando em AUCs 10 vezes maiores, pico de concentrações plasmáticas 5 vezes maiores e eliminação mais lenta (meia-vida plasmática de cerca de 24 horas) da atomoxetina em comparação com pessoas com atividade normal [metabolizadores extensivos (EMs)]. Os medicamentos que inibem o CYP2D6, como a fluoxetina, a paroxetina e a quinidina, causam aumentos semelhantes na exposição.

A farmacocinética da atomoxetina foi avaliada em mais de 400 crianças e adolescentes em estudos clínicos selecionados, principalmente utilizando estudos farmacocinéticos populacionais. Dados farmacocinéticos individuais em dose única e em estado estacionário também foram obtidos em crianças, adolescentes e adultos. Quando as doses foram normalizadas para uma base de mg/kg, valores semelhantes de meia-vida, C_{max} e AUC foram observados em crianças, adolescentes e adultos. A depuração e o volume de distribuição após o ajuste para o peso corporal também foram semelhantes.

Absorção e distribuição: A atomoxetina é rapidamente absorvida após administração oral, com biodisponibilidade absoluta de cerca de 63% em EMs e 94% em PMs. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas aproximadamente 1 a 2 horas após a administração.

Atomoxetina pode ser administrada com ou sem alimentos. A administração de atomoxetina com uma refeição padrão rica em gordura em adultos não afetou a extensão da absorção oral da atomoxetina (AUC), mas diminuiu a taxa de absorção, resultando em uma C_{max} 37% mais baixa e um T_{max} retardado em 3 horas. Em ensaios clínicos com crianças e adolescentes, a administração de atomoxetina com alimentos resultou numa C_{max} 9% mais baixa.

O volume de distribuição no estado estacionário após a administração intravenosa é de 0,85 L/kg, indicando que a atomoxetina se distribui principalmente na água corporal total. O volume de distribuição é semelhante em toda a faixa de peso do paciente após a normalização pelo peso corporal.

Em concentrações terapêuticas, 98% da atomoxetina no plasma liga-se às proteínas, principalmente à albumina.

Metabolismo e eliminação: A atomoxetina é metabolizada principalmente pela via enzimática CYP2D6. Pessoas com atividade reduzida nesta via (PMs) têm maiores concentrações plasmáticas de atomoxetina em comparação com pessoas com atividade normal (EMs). Para PMs, a AUC da atomoxetina é



aproximadamente 10 vezes e $C_{ss, max}$ é cerca de 5 vezes maior do que EMs. A co-administração de atomoxetina com inibidores potentes do CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina ou quinidina, resulta em um aumento substancial na exposição plasmática da atomoxetina e pode ser necessário ajuste da dose. A atomoxetina não inibiu ou induziu a via do CYP2D6.

O principal metabólito oxidativo formado, independentemente do status do CYP2D6, é a 4-hidroxiatomoxetina, que é glicuronidada. A 4-hidroxiatomoxetina é equipotente à atomoxetina como um inibidor do transportador da norepinefrina, mas circula no plasma em concentrações muito mais baixas (1% da concentração de atomoxetina em EMs e 0,1% da concentração de atomoxetina em PMs). A 4-hidroxiatomoxetina é formada principalmente pelo CYP2D6, mas nos PMs, a 4-hidroxiatomoxetina é formada em uma taxa mais lenta por várias outras enzimas do citocromo P450. A N-desmetilatomoxetina é formada pelo CYP2C19 e outras enzimas do citocromo P450, mas tem substancialmente menos atividade farmacológica em comparação com a atomoxetina e circula no plasma em concentrações mais baixas (5% da concentração de atomoxetina em EMs e 45% da concentração de atomoxetina em PMs).

A depuração plasmática aparente média da atomoxetina após administração oral em adultos EMs é de 0,35 L/h/kg e a meia-vida média é de 5,2 horas. Após a administração oral de atomoxetina aos PMs, a depuração plasmática aparente média é de 0,03 L/h/kg e a meia-vida média é de 21,6 horas. Para PMs, a AUC da atomoxetina é aproximadamente 10 vezes e $C_{ss, max}$ é cerca de 5 vezes maior do que EMs. A meia-vida de eliminação da 4-hidroxiatomoxetina é semelhante à da N-desmetilatomoxetina (6 a 8 horas) em indivíduos EM, enquanto a meia-vida de N-desmetilatomoxetina é muito maior em indivíduos PM (34 a 40 horas).

A atomoxetina é excretada principalmente como 4-hidroxiatomoxetina-*O*-glicuronídeo, principalmente na urina (mais de 80% da dose) e em menor extensão nas fezes (menos de 17% da dose). Apenas uma pequena fração da dose de atomoxetina é excretada como atomoxetina inalterada (menos de 3% da dose), indicando extensa biotransformação.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da Fertilidade

Carcinogênese: O cloridrato de atomoxetina não foi carcinogênico em ratos e camundongos quando administrada na dieta por 2 anos em doses médias ponderadas de até 47 e 458 mg/kg/dia, respectivamente. A dose mais elevada usada em ratos é aproximadamente 8 e 5 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) em crianças e adultos, respectivamente, numa base de mg/m². Os níveis plasmáticos (AUC) de atomoxetina nesta dose em ratos são estimados em 1,8 vezes (metabolizadores extensivos) ou 0,2 vezes (metabolizadores pobres) em humanos que recebem a dose humana máxima. A dose mais alta usada em



camundongos é aproximadamente 39 e 26 vezes o MRHD em crianças e adultos, respectivamente, em uma base de mg/m².

Mutagênese: O cloridrato de atomoxetina foi negativo em uma bateria de estudos de genotoxicidade que incluiu um ensaio de mutação de ponto reverso (Teste de Ames), um ensaio de linfoma de camundongo in vitro, um teste de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinês, um teste de síntese de DNA não programado em hepatócitos de rato, e um teste de micronúcleo in vivo em camundongos. No entanto, houve um ligeiro aumento na porcentagem de células de ovário de hamster chinês com diplocromossomos, sugerindo endreduplicação (aberração numérica).

O metabólito cloridrato de N-desmetilatomoexetina foi negativo no Teste de Ames, ensaio de linfoma em camundongo e teste de síntese de DNA não programado.

Diminuição da fertilidade: o cloridrato de atomoxetina não prejudicou a fertilidade em ratos quando administrada na dieta em doses de até 57 mg/kg/dia, que é aproximadamente 6 vezes o MRHD em uma base de mg/m².

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade

ATENTAH é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à atomoxetina ou outros constituintes do produto.

Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)

ATENTAH não deve ser tomado com um IMAO ou dentro de 2 semanas após a interrupção de uso de um IMAO. O tratamento com um IMAO não deve ser iniciado dentro de 2 semanas após a interrupção do uso de ATENTAH. Com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais (incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma) quando tomado em combinação com um IMAO. Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Essas reações podem ocorrer quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ou em extrema proximidade.

Glaucoma de Ângulo Estreito

Em estudos clínicos, o uso de atomoxetina foi associado a um risco aumentado de midríase e, portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com glaucoma de ângulo estreito.



Feocromocitoma

Reações graves, incluindo pressão arterial elevada e taquiarritmia, foram relatadas em pacientes com feocromocitoma ou história de feocromocitoma que receberam atomoxetina. Portanto, ATENTAH não deve ser administrado por pacientes com feocromocitoma ou história de feocromocitoma.

Doenças Cardiovasculares Graves

ATENTAH não deve ser usado em pacientes com doenças cardíacas ou vasculares graves, cuja condição poderia piorar se experimentarem aumentos na pressão arterial ou frequência cardíaca que poderiam ser clinicamente importantes (por exemplo, 15 a 20 mm Hg na pressão arterial ou 20 batimentos por minuto na frequência cardíaca).

Hipertireoidismo não controlado

Indivíduos com hipertireoidismo apresentam sintomas como hiperatividade, irritabilidade, alterações de humor, insônia, ansiedade etc. Alguns estudos observam que os efeitos adversos da atomoxetina, como alterações de humor, irritabilidade, insônia, arritmia, assemelham-se aos sintomas do hipertireoidismo. Devido às semelhanças entre os sintomas do hipertireoidismo e os efeitos adversos da atomoxetina, as alterações nos níveis de hormônio tireoidiano podem não ser reconhecidas em pacientes em tratamento com atomoxetina, sendo seu uso em pacientes com hipertireoidismo não controlado contraindicado.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pensamento Suicida

Atomoxetina aumentou o risco de pensamento suicida em estudos de curto prazo em crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Análises agrupadas de estudos clínicos de curto prazo controlados por placebo (6 a 18 semanas) de atomoxetina em crianças e adolescentes revelaram um maior risco de pensamento suicida no início do tratamento em pacientes que receberam atomoxetina. Houve um total de 12 estudos (11 em TDAH e 1 em enurese) envolvendo mais de 2.200 pacientes (incluindo 1.357 pacientes recebendo atomoxetina e 851 recebendo placebo). O risco médio de pensamento suicida em pacientes recebendo atomoxetina foi de 0,4% (5/1357 pacientes), em comparação com nenhum em pacientes tratados com placebo. Houve 1 tentativa de suicídio entre esses aproximadamente 2.200 pacientes, ocorrendo em um paciente tratado com atomoxetina. Nenhum suicídio



ocorreu nesses estudos. Todas as reações ocorreram em crianças com idade igual ou inferior a 12 anos. Todas as reações ocorreram durante o primeiro mês de tratamento. Não se sabe se o risco de pensamento suicida em pacientes pediátricos se estende ao uso de longo prazo. Uma análise semelhante em pacientes adultos tratados com atomoxetina para TDAH ou transtorno depressivo maior (TDM) não revelou um risco aumentado de pensamento ou comportamento suicida em associação com o uso de atomoxetina.

Todos os pacientes em tratamento com atomoxetina devem ser monitorados adequadamente e observados atentamente quanto a agravamento clínico, tendências suicidas e alterações incomuns no comportamento, especialmente durante os primeiros meses da terapia medicamentosa ou em períodos de mudanças de dose, tanto aumento quanto diminuição.

Os seguintes sintomas foram relatados com atomoxetina: ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (inquietação psicomotora), hipomania e mania. Embora não tenha sido estabelecido umnexo de causalidade entre o surgimento desses sintomas e o surgimento de impulsos suicidas, existe a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores do aparecimento de pensamentos suicidas. Portanto, os pacientes em tratamento com atomoxetina devem ser observados quanto ao surgimento de tais sintomas.

Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a possível descontinuação da medicação, em pacientes que estão apresentando tendências suicidas ou sintomas que podem ser precursores de tendências suicidas, especialmente se esses sintomas forem graves ou de início abrupto, ou se não fizessem parte dos sintomas presentes do paciente.

Famílias e cuidadores de pacientes pediátricos em tratamento com atomoxetina devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar os pacientes quanto ao surgimento de agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e outros sintomas descritos acima, bem como o surgimento de tendência suicida e relatar tais sintomas imediatamente aos profissionais de saúde. Esse monitoramento deve incluir observação diária por familiares e cuidadores.

Lesões Hepáticas Graves

Relatos pós-comercialização indicam que atomoxetina pode causar lesões hepáticas graves. Embora nenhuma evidência de lesão hepática tenha sido detectada em estudos clínicos com cerca de 6.000 pacientes, houve casos raros de lesão hepática clinicamente significativa que foram considerados provavelmente ou possivelmente relacionados ao uso de atomoxetina na experiência pós-comercialização. Também foram relatados casos raros de insuficiência hepática, incluindo um caso que resultou em um transplante de fígado. Devido à provável subnotificação, é impossível fornecer uma



estimativa precisa da verdadeira incidência dessas reações. Casos relatados de lesão hepática ocorreram dentro de 120 dias do início da atomoxetina na maioria dos casos e alguns pacientes apresentaram enzimas hepáticas marcadamente elevadas [$> 20 \times$ limite superior do normal (LSN)] e icterícia com níveis de bilirrubina significativamente elevados ($> 2 \times$ LSN), seguido de recuperação após a descontinuação da atomoxetina. Em um paciente, a lesão hepática, manifestada por enzimas hepáticas elevadas até $40 \times$ LSN e icterícia com bilirrubina até $12 \times$ LSN, reapareceu após a reintrodução e foi seguida por recuperação após a descontinuação do medicamento, fornecendo evidências de que atomoxetina provavelmente causou a lesão hepática. Essas reações podem ocorrer vários meses após o início da terapia, mas as anormalidades laboratoriais podem continuar a piorar por várias semanas após a interrupção do medicamento. O paciente descrito acima se recuperou de sua lesão hepática e não precisou de um transplante de fígado.

Atomoxetina deve ser descontinuada em pacientes com icterícia ou evidências laboratoriais de lesão hepática e não deve ser reiniciado. Os exames laboratoriais para determinar os níveis de enzimas hepáticas devem ser realizados após o primeiro sintoma ou sinal de disfunção hepática (por exemplo, prurido, urina escura, icterícia, sensibilidade no quadrante superior direito ou sintomas inexplicáveis de “gripe”).

Eventos Cardiovasculares Graves

Morte Súbita e Anormalidades Cardíacas Estruturais Pré-existentes ou Outros Problemas Cardíacos Graves

Crianças e adolescentes – A morte súbita foi relatada em associação com o tratamento com atomoxetina em doses usuais em crianças e adolescentes com anomalias cardíacas estruturais ou outros problemas cardíacos graves. Embora alguns problemas cardíacos graves por si só representem um risco aumentado de morte súbita, a atomoxetina geralmente não deve ser usada em crianças ou adolescentes com anomalias estruturais cardíacas graves conhecidas, cardiomiopatia, anormalidades graves do ritmo cardíaco ou outros problemas cardíacos graves que podem aumentar a vulnerabilidade aos efeitos noradrenérgicos da atomoxetina.

Adultos – Morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio foram relatados em adultos tomando atomoxetina em doses usuais para TDAH. Embora o papel da atomoxetina nesses casos em adultos também seja desconhecido, os adultos têm maior probabilidade do que as crianças de apresentarem anormalidades cardíacas estruturais graves, cardiomiopatia, anormalidades graves do ritmo cardíaco, doença arterial coronariana ou outros problemas cardíacos graves. Deve-se considerar o não tratamento de adultos com anormalidades cardíacas clinicamente significativas.



Avaliação do Estado Cardiovascular em Pacientes Tratados com Atomoxetina

Crianças, adolescentes ou adultos que estão sendo considerados para tratamento com atomoxetina devem passar por um exame físico e de histórico cuidadoso (incluindo avaliação de histórico familiar de morte súbita ou arritmia ventricular) para avaliar a presença de doença cardíaca, e devem realizar posterior avaliação cardíaca se os achados sugerirem tal doença (por exemplo, eletrocardiograma e ecocardiograma). Os pacientes que desenvolverem sintomas como dor no peito por esforço, síncope inexplicada ou outros sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com atomoxetina devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca imediata.

Efeitos Sobre a Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

A atomoxetina deve ser usada com cautela em pacientes cujas condições médicas subjacentes podem ser agravadas por aumentos na pressão arterial ou frequência cardíaca, como certos pacientes com hipertensão, taquicardia ou doença cardiovascular ou cerebrovascular. Não deve ser utilizado em pacientes com doenças cardíacas ou vasculares graves, cuja situação possa ser agravada caso apresentem aumentos clinicamente importantes da pressão arterial ou frequência cardíaca. O pulso e a pressão arterial devem ser medidos no início do tratamento, após aumentos da dose de atomoxetina e periodicamente durante a terapia para detectar possíveis aumentos clinicamente importantes.

A tabela a seguir fornece dados de estudos clínicos de curto prazo controlados por placebo para as proporções de pacientes com aumento em: pressão arterial diastólica ≥ 15 mm Hg; pressão arterial sistólica ≥ 20 mm Hg; frequência cardíaca maior ou igual a 20 bpm, tanto na população pediátrica quanto na adulta (*ver* Tabela 1).

Tabela 1 – Dados de estudos clínicos de curto prazo sobre os efeitos na pressão arterial e frequência cardíaca

	Pediátrico agudo – placebo-controlado				Adulto agudo – placebo controlado			
	Máximo ^b		Critério de Avaliação		Máximo ^b		Critério de Avaliação	
	Atomoxetina %	Placebo %	Atomoxetina %	Placebo %	Atomoxetina %	Placebo %	Atomoxetina %	Placebo %
PAD (≥ 15 mm Hg)	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
PAS (≥ 20 mm Hg)	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
FC (≥ 20 bpm)	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

^a Abreviações: bpm = batimentos por minuto; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; mm Hg = milímetros de mercúrio; PAS = pressão arterial sistólica.

^b Proporção de pacientes que atingem o limiar em qualquer momento durante o ensaio clínico.

Em estudos para registro controlados por placebo envolvendo pacientes pediátricos, a taquicardia foi identificada como um evento adverso em 0,3% (5/1597) desses pacientes com atomoxetina em comparação com 0% (0/934) dos pacientes com placebo. O aumento médio da frequência cardíaca em pacientes com metabolizador extensivo (EM) foi de 5,0 batimentos/minuto, e em pacientes com metabolizador pobre (PM), 9,4 batimentos/minuto.

Em estudos clínicos em adultos onde a condição EM/PM estava disponível, o aumento médio da frequência cardíaca em pacientes com PM foi significativamente maior do que em pacientes com EM (11 batimentos/minuto versus 7,5 batimentos/minuto). Os efeitos da frequência cardíaca podem ser clinicamente importantes em alguns pacientes PM.

Em estudos para registro controlados por placebo envolvendo pacientes adultos, a taquicardia foi identificada como um evento adverso em 1,5% (8/540) dos pacientes com atomoxetina em comparação com 0,5% (2/402) dos pacientes com placebo.

Em estudos clínicos em adultos onde a condição EM/PM estava disponível, a mudança média da linha de base na pressão arterial diastólica em pacientes com PM foi maior do que em pacientes com EM (4,21 versus 2,13 mm Hg) como foi a mudança média da linha de base na pressão arterial sistólica (PM: 2,75 versus EM: 2,40 mm Hg). Os efeitos da pressão arterial podem ser clinicamente importantes em alguns pacientes PM.

Hipotensão ortostática e síncope foram relatadas em pacientes utilizando atomoxetina. Em estudos para registro de crianças e adolescentes, 0,2% (12/5596) dos pacientes tratados com atomoxetina apresentaram hipotensão ortostática e 0,8% (46/5596) apresentaram síncope. Em estudos para registro de crianças e



adolescentes de curto prazo, 1,8% (6/340) dos pacientes tratados com atomoxetina apresentaram hipotensão ortostática em comparação com 0,5% (1/207) dos pacientes tratados com placebo. A síncope não foi relatada durante estudos de curto prazo para registro, placebo controlados, em crianças e adolescentes com TDAH. A atomoxetina deve ser usada com cuidado em qualquer condição que possa predispor os pacientes à hipotensão ou condições associadas a alterações abruptas da frequência cardíaca ou da pressão arterial.

Emergência de Novos Sintomas Psicóticos ou Maníacos

O tratamento de sintomas psicóticos ou maníacos emergentes, como por exemplo, alucinações, pensamento delirante ou mania em crianças e adolescentes sem histórico prévio de doença psicótica ou mania, podem ser causados pela atomoxetina em doses usuais. Se tais sintomas ocorrerem, deve-se considerar um possível papel causal da atomoxetina, e a descontinuação do tratamento deve ser considerada. Em uma análise conjunta de vários estudos de curto prazo controlados por placebo, tais sintomas ocorreram em cerca de 0,2% (4 pacientes com reações dentre 1939 expostos à atomoxetina por várias semanas em doses usuais) de pacientes tratados com atomoxetina em comparação com 0 de 1.056 pacientes tratados com placebo.

Triagem de Pacientes para Transtorno Bipolar

Em geral, deve-se ter cuidado especial no tratamento de TDAH em pacientes com transtorno bipolar comórbido devido à preocupação com a possível indução de um episódio misto/maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Não se sabe se algum dos sintomas descritos acima representa tal conversão. No entanto, antes de iniciar o tratamento com atomoxetina, os pacientes com sintomas depressivos comórbidos devem ser examinados adequadamente para determinar se estão em risco de transtorno bipolar; esse rastreamento deve incluir um histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Comportamento Agressivo ou Hostilidade

Pacientes que iniciam o tratamento para TDAH devem ser monitorados quanto ao aparecimento ou agravamento de comportamento agressivo ou hostilidade. O comportamento agressivo ou hostilidade é frequentemente observado em crianças e adolescentes com TDAH. Em estudos clínicos pediátricos de curto prazo controlados, 21/1308 (1,6%) dos pacientes tratados com atomoxetina versus 9/806 (1,1%) dos pacientes tratados com placebo relataram espontaneamente eventos adversos relacionados à hostilidade emergentes do tratamento (razão de



risco geral de 1,33 [95% C.I. 0,67-2,64 - não estatisticamente significativo]). Em ensaios clínicos controlados com placebo em adultos, 6/1697 (0,35%) dos pacientes tratados com atomoxetina versus 4/1560 (0,26%) dos pacientes tratados com placebo relataram espontaneamente eventos adversos relacionados à hostilidade emergente do tratamento (razão de risco geral de 1,38 [C.I. 95% 0,39-4,88 - não estatisticamente significativo]). Embora não seja uma evidência conclusiva de que atomoxetina cause comportamento agressivo ou hostilidade, esses comportamentos foram observados com mais frequência em estudos clínicos entre crianças, adolescentes e adultos tratados com atomoxetina em comparação com placebo.

Eventos alérgicos

Embora incomuns, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, edema angioneurótico, urticária e erupção cutânea, foram relatadas em pacientes tomando atomoxetina.

Efeitos Sobre o Fluxo Urinário da Bexiga

Em estudos controlados em adultos com TDAH, as taxas de retenção urinária (1,7%, 9/540) e hesitação urinária (5,6%, 30/540) aumentaram entre os indivíduos que utilizaram atomoxetina em comparação com os indivíduos que receberam placebo (0%, 0/402; 0,5%, 2/402, respectivamente). Dois sujeitos adultos que receberam atomoxetina e nenhum sujeito que recebeu placebo descontinuaram os estudos clínicos controlados por causa da retenção urinária. Uma queixa de retenção urinária ou hesitação urinária deve ser considerada potencialmente relacionada à atomoxetina.

Priapismo

Casos raros de priapismo pós-comercialização, definidos como ereção peniana dolorosa e não dolorosa com duração superior a 4 horas, foram relatados por pacientes pediátricos e adultos tratados com atomoxetina. As ereções foram resolvidas nos casos em que havia informações de acompanhamento disponíveis, alguns após a descontinuação de atomoxetina. É necessária atenção médica imediata em caso de suspeita de priapismo.

Efeitos Sobre o Crescimento

Os dados sobre os efeitos a longo prazo de atomoxetina no crescimento vêm de estudos abertos e as alterações de peso e altura são comparadas com dados populacionais normativos. Em geral, o ganho de peso e altura de pacientes pediátricos tratados com atomoxetina fica aquém do previsto por dados populacionais normativos por cerca dos primeiros 9-12 meses de tratamento. Posteriormente, o ganho de peso voltou e, em cerca de 3 anos de tratamento, os

pacientes tratados com atomoxetina ganharam 17,9 kg em média, 0,5 kg a mais do que o previsto por seus dados base. Após cerca de 12 meses, o ganho de altura se estabiliza e, em 3 anos, os pacientes tratados com atomoxetina ganharam 19,4 cm em média, 0,4 cm a menos do que o previsto por seus dados de linha de base (ver Figura 1 abaixo).

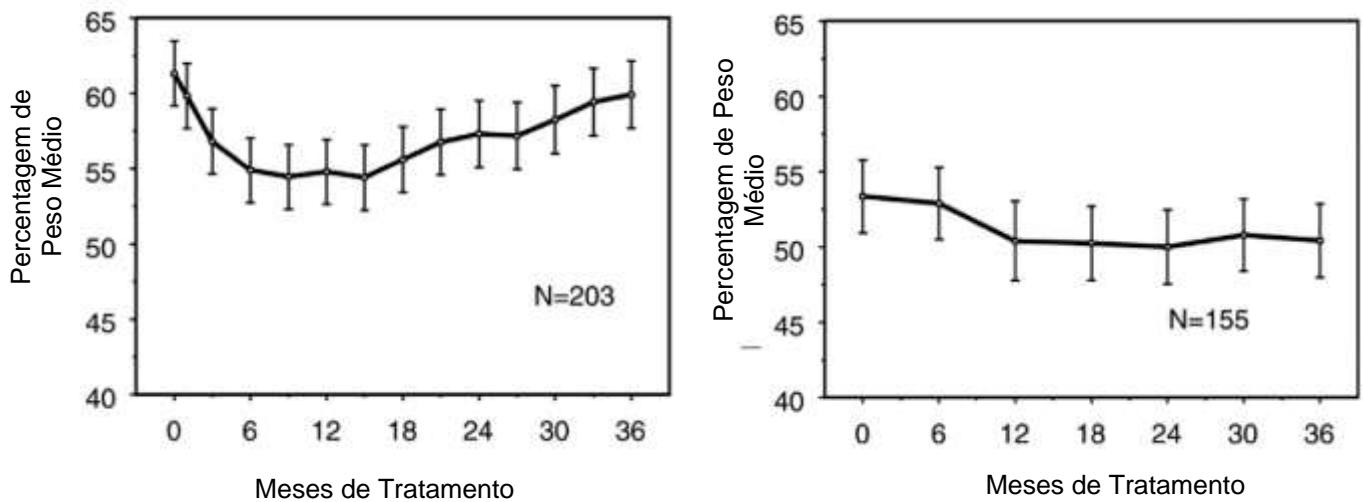


Figura 1: Percentagem Média de Peso e Altura ao Longo do Tempo para Pacientes com Três Anos de Tratamento com atomoxetina

Este padrão de crescimento foi geralmente semelhante, independentemente do estado puberal no momento do início do tratamento. Pacientes que estavam na pré-puberdade no início do tratamento (meninas ≤ 8 anos, meninos ≤ 9 anos) ganharam em média 2,1 kg e 1,2 cm menos do que o previsto após três anos. Pacientes que estavam na puberdade (meninas > 8 a ≤ 13 anos, meninos > 9 a ≤ 14 anos) ou na puberdade tardia (meninas > 13 anos, meninos > 14 anos) tiveram ganhos médios de peso e altura próximos do previsto ou ultrapassou os previstos após três anos de tratamento.

O crescimento seguiu um padrão semelhante tanto em metabolizadores extensivos quanto em metabolizadores pobres (EMs, PMs). PMs tratados por pelo menos dois anos ganharam uma média de 2,4 kg e 1,1 cm menos do que o previsto, enquanto os EMs ganharam uma média de 0,2 kg e 0,4 cm menos do que o previsto.

Em estudos controlados de curto prazo (até 9 semanas), os pacientes tratados com atomoxetina perderam em média 0,4 kg e ganharam em média 0,9 cm, em comparação com um ganho de 1,5 kg e 1,1 cm nos pacientes tratados com placebo. Em um estudo clínico controlado com dose fixa, 1,3%, 7,1%, 19,3% e 29,1% dos pacientes perderam pelo menos 3,5% do peso corporal nos grupos de dose com placebo, 0,5, 1,2 e 1,8 mg/kg/dia.

O crescimento deve ser monitorizado durante o tratamento com atomoxetina.



Testes de Laboratório

Não são necessários testes laboratoriais de rotina.

Metabolismo de CYP2D6 – Metabolizadores pobres (PMs) de CYP2D6 têm uma AUC 10 vezes maior e um pico de concentração 5 vezes maior para uma determinada dose de atomoxetina em comparação com metabolizadores extensivos (EMs). Aproximadamente 7% da população caucasiana são PMs. Os testes de laboratório estão disponíveis para identificar PMs CYP2D6. Os níveis sanguíneos dos PMs são semelhantes aos obtidos com o uso de inibidores fortes do CYP2D6. Os níveis sanguíneos mais elevados em PMs levam a uma taxa mais alta de alguns efeitos adversos da atomoxetina.

Uso Concomitante de Inibidores Potentes do CYP2D6 ou Uso em Pacientes que são conhecidos como PMs do CYP2D6

A atomoxetina é metabolizada principalmente pela via CYP2D6 em 4-hidroxiatomoxetina. O ajuste posológico de atomoxetina pode ser necessário quando coadministrado com inibidores potentes do CYP2D6 (por exemplo, paroxetina, fluoxetina e quinidina) ou quando administrado aos PMs do CYP2D6.

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Gravidez (Categoria C): Não foram realizados estudos apropriados e bem controlados com atomoxetina em mulheres grávidas. ATENTAH (atomoxetina) não deve ser usado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado justifique o risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Os estudos disponíveis publicados com uso de atomoxetina em mulheres grávidas são insuficientes para estabelecer um risco de grandes defeitos de nascença, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos associado à droga.

Alguns estudos de reprodução animal com atomoxetina tiveram resultados adversos no desenvolvimento. Um dos 3 estudos em coelhas grávidas que receberam atomoxetina durante a organogênese resultou na diminuição



de fetos vivos e um aumento nas reabsorções precoces, bem como ligeiros aumentos nas incidências na origem da artéria carótida atípica e artéria subclávia ausente. Estes efeitos foram observados em níveis plasmáticos (AUC) 3 vezes e 0,4 vezes os níveis plasmáticos humanos em metabolizadores pobres e extensivos recebendo a dose humana máxima recomendada (MRHD), respectivamente. Em ratos que receberam a atomoxetina antes do acasalamento e durante a organogênese, foi observada uma diminuição no peso fetal (apenas fêmeas) e um aumento na incidência de ossificação incompleta do arco vertebral em fetos com uma dose de aproximadamente 5 vezes o MRHD em uma base de mg/m^2 . Em um dos 2 estudos nos quais os ratos receberam a atomoxetina antes do acasalamento até os períodos de organogênese e lactação, observou-se diminuição do peso dos filhotes e diminuição da sobrevivência dos filhotes em doses correspondentes a 5-6 vezes o MRHD em uma base de mg/m^2 . Nenhum efeito fetal adverso foi observado em ratas grávidas que receberam a atomoxetina durante o período de organogênese.

O risco estimado de antecedentes de grandes defeitos congênitos e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco de antecedentes de defeito de nascença, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado conhecido de grandes defeitos congênitos e abortos espontâneos em gravidezes clinicamente reconhecidas é 2-4% e 15-20%, respectivamente.

Dados de uso em animais

Coelhas grávidas foram tratadas com até 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ de atomoxetina por gavagem durante todo o período de organogênese. Com esta dose, em 1 de 3 estudos, foi observada uma diminuição nos fetos vivos e um aumento nas reabsorções precoces. Foram observados ligeiros aumentos nas incidências de origem atípica da artéria carótida e ausência da artéria subclávia. Esses achados foram observados em doses que causaram leve toxicidade materna. A dose sem efeito para esses achados foi de 30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$. A dose de 100 mg/kg é aproximadamente 23 vezes o MRHD em uma base de mg/m^2 ; os níveis plasmáticos (AUC) de atomoxetina nesta dose em coelhos são estimados em 3,3 vezes (metabolizadores extensivos) ou 0,4 vezes (metabolizadores pobres) em humanos recebendo o MRHD.

Os ratos foram tratados com até aproximadamente 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ de atomoxetina (aproximadamente 6 vezes o MRHD em uma base de mg/m^2) na dieta de 2 semanas (fêmeas) ou 10 semanas (machos) antes do acasalamento até os períodos de organogênese e lactação. Em 1 de 2 estudos, foram observadas diminuições no peso e na sobrevivência dos filhotes. A diminuição da sobrevivência dos filhotes também foi observada com 25 mg/kg (mas não com 13 mg/kg). Em um estudo no qual os ratos foram tratados com atomoxetina na dieta por 2 semanas (fêmeas) ou 10 semanas (machos) antes do acasalamento até todo o período de organogênese, uma diminuição



no peso fetal (apenas fêmeas) e um aumento na incidência de ossificação incompleta do arco vertebral em fetos foi observada com 40 mg/kg/dia (aproximadamente 5 vezes o MRHD em uma base de mg/m²), mas não com 20 mg/kg/dia.

Nenhum efeito fetal adverso foi observado quando ratas grávidas foram tratadas com até 150 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes o MRHD em uma base de mg/m²) por sonda esofágica durante todo o período de organogênese.

Lactação

Não existem dados sobre a presença de atomoxetina ou de seu metabólito no leite humano, os efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. A atomoxetina está presente no leite animal. Quando um medicamento está presente no leite animal, é provável que esteja presente no leite humano.

Os benefícios para o desenvolvimento e a saúde da criança devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de utilizar atomoxetina e quaisquer potenciais efeitos adversos da atomoxetina sobre a criança ou da condição materna subjacente.

Uso Pediátrico

Qualquer pessoa que esteja considerando o uso de atomoxetina em uma criança ou adolescente deve avaliar a relação entre os potenciais riscos e a necessidade clínica.

A farmacocinética da atomoxetina em crianças e adolescentes é semelhante à dos adultos. A segurança, eficácia e farmacocinética de atomoxetina em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade não foram avaliadas.

Um estudo foi conduzido em ratos jovens para avaliar os efeitos da atomoxetina no crescimento e no desenvolvimento neurocomportamental e sexual. Os ratos foram tratados com 1, 10 ou 50 mg/kg/dia (aproximadamente 0,2, 2 e 8 vezes, respectivamente, a dose humana máxima com base em mg/m²) de atomoxetina administrada por gavagem desde o período pós-natal inicial (Dia 10 de idade) até a idade adulta. Ligeiros atrasos no início da patência vaginal (todas as doses) e separação prepucial (10 e 50 mg/kg), ligeiras diminuições no peso do epidídimo e no número de espermatozoides (10 e 50 mg / kg), e uma ligeira diminuição nos corpos lúteos (50 mg/kg) foram observados, mas não houve efeitos na fertilidade ou desempenho reprodutivo. Um ligeiro atraso no início da erupção dos incisivos foi observado com 50 mg/kg. Um ligeiro aumento na atividade motora foi observado no dia 15 (homens com 10 e 50 mg/kg e mulheres com 50 mg/kg) e no dia 30 (mulheres com 50 mg/kg), mas não no dia 60 de idade. Não houve efeitos nos testes de aprendizagem e memória. Desconhece-se qual o significado destes achados para o ser humano.



Uso em idosos

A segurança, eficácia e farmacocinética de atomoxetina em pacientes geriátricos não foram avaliadas.

Insuficiência Hepática

A exposição à atomoxetina (AUC) está aumentada, em comparação com indivíduos normais, em indivíduos EM com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B) (aumento de 2 vezes) e grave (Child-Pugh classe C) (aumento de 4 vezes). O ajuste da dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Insuficiência Renal

Indivíduos EM com doença renal em estágio terminal tiveram maior exposição sistêmica à atomoxetina do que indivíduos saudáveis (aumento de cerca de 65%), mas não houve diferença quando a exposição foi corrigida para a dose de mg/kg. A atomoxetina pode, portanto, ser administrado a pacientes com TDAH com doença renal em estágio terminal ou graus menores de insuficiência renal usando o regime de dosagem normal.

Gênero e origem étnica

O gênero não influenciou a farmacocinética da atomoxetina.

A origem étnica não influenciou a farmacocinética da atomoxetina (exceto que os PMs são mais comuns em caucasianos).

Pacientes com Doença Concomitante

Tiques em pacientes com TDAH e transtorno de Tourette comórbido: a atomoxetina administrada em uma faixa de dose flexível de 0,5 a 1,5 mg/kg/dia (dose média de 1,3 mg/kg/dia) e placebo foram comparados em 148 pacientes pediátricos randomizados (idade 7 a 17 anos) com diagnóstico DSM-IV de TDAH e comorbidade de tique nervoso em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 18 semanas no qual a maioria dos voluntários (80%) se inscreveu neste estudo com Transtorno de Tourette (Transtorno de Tourette: 116 sujeitos; transtorno de tique motor crônico: 29 indivíduos). Uma análise de não inferioridade revelou que a atomoxetina não piorou os tiques nesses pacientes, conforme determinado pela Escala Global de Gravidade de Tique de Yale (EGGTY). Dos 148 pacientes que entraram na fase aguda de tratamento, 103



(69,6%) pacientes descontinuaram o estudo. A principal razão para a descontinuação em ambos os grupos de tratamento com atomoxetina (38 de 76 pacientes, 50,0%) e placebo (45 de 72 pacientes, 62,5%) foi identificada como falta de eficácia com a maioria dos pacientes descontinuando na semana 12. Esta foi a primeira visita em que os pacientes com $CGI-S \geq 4$ também puderam atender aos critérios de "não respondedor clínico" (CGI-S permaneceu o mesmo ou aumentou desde a linha de base do estudo) e foram elegíveis para entrar em um estudo aberto de extensão com atomoxetina. Houve relatos pós-comercialização de tiques.

Ansiedade em pacientes com TDAH e transtornos de ansiedade comórbidos: Em dois estudos pós-comercialização, duplo-cegos, controlados por placebo, foi demonstrado que o tratamento de pacientes com TDAH e transtornos de ansiedade comórbidos com atomoxetina não piora sua ansiedade.

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 12 semanas, 176 pacientes, com idades entre 8-17, que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH e pelo menos um dos transtornos de ansiedade do transtorno de ansiedade de separação, transtorno de ansiedade generalizada ou fobia social foram randomizados. Após um período inicial de tratamento duplo-cego com placebo de 2 semanas, atomoxetina foi iniciada com 0,8 mg/kg/dia com aumento para uma dose-alvo de 1,2 mg/kg/dia (dose mediana de 1,30 mg/kg/dia +/- 0,29 mg/kg/dia). A atomoxetina não piorou a ansiedade nesses pacientes, conforme determinado pela Escala de Avaliação de Ansiedade Pediátrica (EAAP). Dos 158 pacientes que completaram a introdução duplo-cego com placebo, 26 (16%) pacientes descontinuaram o estudo.

Em um ensaio separado de 16 semanas, duplo-cego e controlado por placebo, 442 pacientes com idades entre 18-65 anos, que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH adulto e transtorno de ansiedade social (23% dos quais também tinham transtorno de ansiedade generalizada) foram randomizados. Após uma introdução duplo-cego de placebo de 2 semanas, a atomoxetina foi iniciada com 40 mg/dia até uma dose máxima de 100 mg/dia (dose média diária de 83 mg/dia +/- 19,5 mg/dia). A atomoxetina não piorou a ansiedade nesses pacientes, conforme determinado pela Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (EASL). Dos 413 pacientes que completaram a introdução duplo-cega com placebo, 149 (36,1%) pacientes descontinuaram o estudo. Houve relatos pós-comercialização de ansiedade.

Abuso

Em um estudo de potencial de abuso, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em adultos comparando os efeitos de atomoxetina e placebo, a atomoxetina não foi associada a um padrão de resposta que sugerisse propriedades estimulantes ou euforizantes.



Dependência

Dados de estudos clínicos em mais de 2.000 crianças, adolescentes e adultos com TDAH e mais de 1.200 adultos com depressão mostraram apenas incidentes isolados de desvio do medicamento ou associados a autoadministração inadequada de atomoxetina. Não houve evidência de sintomas rebote ou reações adversas sugerindo descontinuação do medicamento ou síndrome de abstinência.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da Monoamina Oxidase

Com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais (incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma) quando tomado em combinação com um IMAO. Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Essas reações podem ocorrer quando estes medicamentos são administrados concomitantemente ou em horários muito próximos.

Efeito dos Inibidores da CYP2D6 na Atomoxetina

Em metabolizadores extensivos (EMs), os inibidores de CYP2D6 (por exemplo, paroxetina, fluoxetina e quinidina) aumentam as concentrações plasmáticas de atomoxetina em estado estacionário para exposições semelhantes às observadas em metabolizadores pobres (PMs). Em indivíduos EM tratados com paroxetina ou fluoxetina, a AUC da atomoxetina é aproximadamente 6 a 8 vezes e $C_{ss, max}$ é cerca de 3 a 4 vezes maior do que a atomoxetina sozinha.

Estudos in vitro sugerem que a coadministração de inibidores do citocromo P450 aos PMs não aumenta as concentrações plasmáticas de atomoxetina.

Medicamentos Anti-hipertensivos e Agentes Pressores



Devido aos possíveis efeitos sobre a pressão arterial, a atomoxetina deve ser usada com cautela com medicamentos anti-hipertensivos e agentes pressores (por exemplo, dopamina, dobutamina) ou outros medicamentos que aumentam a pressão arterial.

Albuterol

A atomoxetina deve ser administrada com cautela a pacientes em tratamento com albuterol administrado sistemicamente (oral ou intravenoso) (ou outros agonistas beta₂) porque a ação do albuterol no sistema cardiovascular pode ser potencializada, resultando em aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial. O albuterol (600 mcg iv por 2 horas) induziu aumentos na frequência cardíaca e na pressão arterial. Esses efeitos foram potencializados pela atomoxetina (60 mg BID por 5 dias) e foram mais marcados após a coadministração inicial de albuterol e atomoxetina. No entanto, esses efeitos na frequência cardíaca e pressão arterial não foram observados em outro estudo após a coadministração com dose inalada de albuterol (200-800 mcg) e atomoxetina (80 mg QD por 5 dias) em 21 indivíduos asiáticos saudáveis que foram excluídos por serem metabolizadores pobres.

Efeito da atomoxetina nas Enzimas P450

A atomoxetina não causou inibição clinicamente importante ou indução das enzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 e CYP2C9.

Substrato do CYP3A (por exemplo, midazolam): a coadministração de atomoxetina (60 mg BID por 12 dias) com midazolam, um composto modelo para medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 (dose única de 5 mg), resultou em um aumento de 15% na AUC do midazolam. Nenhum ajuste de dose é recomendado para medicamentos metabolizados pelo CYP3A.

Substrato CYP2D6 (por exemplo, Desipramina): a coadministração de atomoxetina (40 ou 60 mg BID por 13 dias) com desipramina, um composto modelo para medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 (dose única de 50 mg), não alterou a farmacocinética da desipramina. Nenhum ajuste de dose é recomendado para medicamentos metabolizados pelo CYP2D6.

Álcool

O consumo de álcool com atomoxetina não alterou os efeitos intoxicantes do álcool.



Metilfenidato

A coadministração de metilfenidato com atomoxetina não aumentou os efeitos cardiovasculares além daqueles observados com metilfenidato sozinho.

Drogas altamente ligadas à proteína plasmática

Estudos in vitro de deslocamento de drogas foram conduzidos com atomoxetina e outras drogas altamente ligadas em concentrações terapêuticas. A atomoxetina não afetou a ligação da varfarina, ácido acetilsalicílico, fenitoína ou diazepam à albumina humana. Da mesma forma, esses compostos não afetaram a ligação da atomoxetina à albumina humana.

Drogas que afetam o pH gástrico

Os medicamentos que aumentam o pH gástrico (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio, omeprazol) não tiveram efeito na biodisponibilidade de atomoxetina.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ATENTAH deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da umidade e da luz

Prazo de validade: 18 meses à partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ATENTAH 10 mg: cápsula gelatinosa dura nº 4, corpo branco, tampa branca, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

ATENTAH 18 mg: cápsula gelatinosa dura nº 4, corpo branco, tampa amarela, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

ATENTAH 25 mg: cápsula gelatinosa dura nº 4, corpo branco, tampa azul, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

ATENTAH 40 mg: cápsula gelatinosa dura nº 3, corpo azul, tampa azul, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

ATENTAH 60 mg: cápsula gelatinosa dura nº 2, corpo amarelo, tampa azul, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

ATENTAH 80 mg: cápsula gelatinosa dura nº 2, corpo branco, tampa laranja, contendo pó branco isento de partículas estranhas.



Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ATENTAH (atomoxetina) pode ser administrado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser tomadas inteiras com algum líquido e não devem ser abertas, divididas, trituradas, mastigadas ou dissolvidas. O tratamento com ATENTAH (atomoxetina) pode ser descontinuado sem redução gradativa de dose. Caso o paciente esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que possível, não ultrapassando a dose total recomendada pelo médico para um período de 24 horas. Atomoxetina é um irritante ocular. As cápsulas de ATENTAH (atomoxetina) não devem ser abertas. No caso de o conteúdo da cápsula entrar em contato com os olhos, estes devem ser enxaguados imediatamente com água e o médico deve ser consultado. As mãos e superfícies potencialmente contaminadas devem ser lavadas o mais rápido possível.

Tratamento Agudo

Dose para crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal:

ATENTAH deve ser iniciado com uma dose diária total de aproximadamente 0,5 mg/kg e aumentada após um mínimo de 3 dias para uma dose diária total alvo de aproximadamente 1,2 mg/kg administrado como uma dose única diária de manhã ou em doses uniformemente divididas de manhã e no final da tarde/início da noite. Nenhum benefício adicional foi demonstrado para doses superiores a 1,2 mg/kg/dia.

A dose diária total em crianças e adolescentes não deve exceder 1,4 mg/kg ou 100 mg, o que for menor.

Dose para crianças e adolescentes com peso corporal superior a 70 kg e adultos:

ATENTAH deve ser iniciado com uma dose diária total de 40 mg e aumentada após um mínimo de 3 dias para uma dose diária total alvo de aproximadamente 80 mg administrada como uma dose diária única pela manhã ou em doses igualmente divididas pela manhã e ao final da tarde/início da noite. Após 2 a 4 semanas adicionais, a dose pode ser aumentada até um máximo de 100 mg em pacientes que não alcançaram uma resposta ótima. Não há dados que apoiem o aumento da eficácia em doses mais altas.

A dose diária total máxima recomendada em crianças e adolescentes com mais de 70 kg e adultos é de 100 mg.



Tratamento prolongado/Manutenção

O tratamento farmacológico do TDAH pode ser necessário por longos períodos. O benefício de manter pacientes pediátricos (idades de 6 a 15 anos) que possuem TDAH com ATENTAH após atingir uma resposta em uma faixa de dose de 1,2 a 1,8 mg/kg/dia foi demonstrado em um ensaio clínico controlado. Os pacientes que utilizaram atomoxetina na fase de manutenção geralmente continuaram com a mesma dose usada para obter uma resposta na fase aberta. O médico que optar por usar ATENTAH por longos períodos deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo do medicamento para o paciente individual.

Dose em Populações Específicas

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Para os pacientes com TDAH com insuficiência hepática (IH), o ajuste de dose é recomendado como segue: Para pacientes com IH moderada (Child-Pugh Classe B), as doses iniciais e alvo devem ser reduzidas para 50% da dose normal (para pacientes sem IH). Para pacientes com IH grave (Child-Pugh Classe C), a dose inicial e as doses-alvo devem ser reduzidas para 25% do normal.

Uso com um inibidor forte do CYP2D6 ou em pacientes que são conhecidos como MPs do CYP2D6

Em crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal administrados com inibidores fortes do CYP2D6, por exemplo, paroxetina, fluoxetina e quinidina, ou em pacientes conhecidos por serem CYP2D6 PMs, ATENTAH deve ser iniciado com 0,5 mg/kg/dia e só aumentar para a dose alvo usual de 1,2 mg/kg/dia se os sintomas não melhorarem após 4 semanas e a dose inicial for bem tolerada.

Em crianças e adolescentes com peso corporal acima de 70 kg e adultos que estejam utilizando inibidores potentes do CYP2D6, por exemplo, paroxetina, fluoxetina e quinidina, ATENTAH deve ser iniciado com 40 mg/dia e apenas aumentado para a dose alvo usual de 80 mg/dia se os sintomas não melhorarem após 4 semanas e a dose inicial for bem tolerada.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Indivíduos metabolizadores extensivos (EMs) com doença renal em fase terminal apresentaram exposição sistêmica à atomoxetina mais alta que indivíduos saudáveis (aumento de cerca de 65%), mas não houve diferença quando a exposição foi corrigida para dose em mg/kg. Portanto, ATENTAH (atomoxetina) pode ser administrado em pacientes com TDAH e doença renal em fase terminal ou insuficiência renal



em graus menores na posologia recomendada para pacientes com função renal normal. ATENTAH (atomoxetina) pode exacerbar a hipertensão em pacientes com doença renal em fase terminal

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A atomoxetina foi administrada a 5382 crianças ou adolescentes com TDAH e 1007 adultos com TDAH em estudos clínicos. Durante os estudos clínicos de TDAH, 1.625 crianças e adolescentes foram tratados por mais de 1 ano e 2.529 crianças e adolescentes foram tratados por mais de 6 meses.

As seguintes reações adversas relacionadas a atomoxetina foram observadas em estudos clínicos.

Reações adversas em crianças e adolescentes

Classificação do sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
Transtornos Gastrointestinais	Dor abdominal, vômito, náusea	Constipação Dispepsia	
Transtornos Gerais e Condições de locais do Local de Administração		Fadiga Irritabilidade Resposta terapêutica inesperada Dor faringolaríngea Midríase Astenia Conjuntivite	Sensação de anormalidade
Metabolismo e Transtorno Alimentares	Diminuição do apetite		
Transtornos do Sistema Nervoso	Cefaleia Sonolência Insônia	Insônia terminal (despertar matinal) Insônia média Depressão Tremor Sedação Síncope	Convulsões
Distúrbios de Pele e do Tecido Subcutâneo		Erupções cutâneas Prurido Escoriação	

Transtornos Psiquiátricos		Alterações de humor	
Distúrbios Cardíacos		Taquicardia sinusal Palpitações	
Transtornos Vasculares		Hipertensão rubor	
Investigações		Perda de peso	

Reações adversas em adultos

Classificação do sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
Transtornos Gastrointestinais	Boca seca Náusea constipação	Dor addominal Dispesia Vômito Flatulência Disgeusia Diarreia	
Transtornos Gerais e Condições de locais do Local de Administração		Fadiga Arrepios Sensação de nervosismo Irritabilidade Sede Extremidades frias Sensação de frio Astenia Espasmo muscular Dor nas costas Dor orofaríngea Visão turva	Dor no peito
Metabolismo e Transtorno Alimentares	Perda de apetite		

Transtornos do Sistema Nervoso		Tonturas Sonolência Parestesia Agitação Inquietação Ansiedade Cefaleia Nervosismo	convulsões
Distúrbios de Pele e do Tecido Subcutâneo	Hiperidrose	Prurido Urticária Rubor erupção	
Transtornos Psiquiátricos	Insônia	Sonhos anormais Diminuição da libido Distúrbio do sono Tremor Insônia média Insônia terminal (despertar matinal)	Mudanças de humor Nervosismo
Doenças Renais e Urinárias		Hesitação urinária Disúria Urgência urinária Micção frequente Retenção urinária	
Transtornos dos órgãos reprodutivos e da mama	Disfunção eretil	Prostatite Dor testicular Orgasmo anormal Menstruação irregular Distúrbio de ejaculação	Dismenorreia Ejaculação retardada
Distúrbios Cardíacos		Palpitações taquicardias	
Transtornos Vasculares		Ondas de calor	
Investigações		Perda de peso	

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização com atomoxetina. A menos que especificado de outra forma, essas reações adversas ocorreram em adultos, crianças e adolescentes. Como estas reações são notificadas a partir de uma população de dimensão



incerta, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Sistema cardiovascular: prolongamento do intervalo QT, síncope.

Efeitos vasculares periféricos: fenômeno de Raynaud.

Transtornos Gerais e Condições do Local de Administração: letargia

Sistema musculoesquelético: rabdomiólise.

Doenças do sistema nervoso: hipoestesia, parestesia em crianças e adolescentes; distúrbios sensoriais, tiques.

Transtornos psiquiátricos: depressão e humor deprimido, ansiedade, alterações da libido.

Convulsões: foram relatadas convulsões no período pós-comercialização. Os casos de convulsão pós-comercialização incluem pacientes com distúrbios convulsivos pré-existentes e aqueles com fatores de risco identificados para convulsões, bem como pacientes sem histórico nem fatores de risco identificados para convulsões. A relação exata entre atomoxetina e convulsões é difícil de avaliar devido à incerteza sobre o risco de histórico de convulsões em pacientes com TDAH.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: alopecia, hiperidrose.

Sistema urogenital: dor pélvica masculina, hesitação urinária em crianças e adolescentes, retenção urinária em crianças e adolescentes.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência em estudos clínicos com sobredosagem de atomoxetina é limitada. Durante a pós-comercialização, foram relatadas fatalidades envolvendo uma sobredosagem por ingestão mista de atomoxetina e pelo menos um outro medicamento. Não houve relatos de morte envolvendo sobredosagem apenas com atomoxetina, incluindo sobredosagens intencionais de até 1400 mg. Em alguns casos de sobredosagem envolvendo atomoxetina, foram relatadas convulsões. Os sintomas mais comumente relatados que acompanham as sobredosagens agudas e crônicas de atomoxetina foram sintomas gastrointestinais, sonolência, tonturas, tremores e comportamento anormal. Hiperatividade e agitação



também foram relatadas. Também foram observados sinais e sintomas consistentes com ativação do sistema nervoso simpático leve a moderada (por exemplo, taquicardia, aumento da pressão arterial, midríase, boca seca). A maioria dos eventos foram leves a moderados. Menos comumente, há relatos de prolongamento do intervalo QT e alterações mentais, incluindo desorientação e alucinações.

Tratamento

Não existe tratamento específico para superdose com ATENTAH (atomoxetina). O tratamento tem sido de suporte, incluindo o estabelecimento de uma via aérea quando necessário, monitoramento de sinais vitais e cardíacos, juntamente com medidas sintomáticas e de suporte apropriadas. A lavagem gástrica pode ser indicada se realizada logo após a ingestão. O carvão ativado pode ser útil para limitar a absorção. Como a atomoxetina é altamente ligada às proteínas, a diálise provavelmente não será útil no tratamento de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0118.0649

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39.282

Registrado e produzido por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br



www.apsen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO. ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Atentah_caps_VPS_V01

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2023

