



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1619**

BUENOS AIRES, **20 MAR 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011220-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada STRATTERA / ATOMOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 10 mg – 18 mg – 25 mg – 40 mg – 60 mg; aprobada por Certificado Nº 50.927.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1619**

Que a fojas 252 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada STRATTERA / ATOMOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 10 mg – 18 mg – 25 mg – 40 mg – 60 mg, aprobada por Certificado Nº 50.927 y Disposición Nº 3507/03, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 101 a 129, 131 a 159 y 161 a 189.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3507/03 los prospectos autorizados por las fojas 101 a 129, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

13



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1 6 1 9**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.927 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011220-11-2

DISPOSICION Nº

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

LB

1 6 1 9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1619**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.927 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial / Genérico/s: STRATTERA / ATOMOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 10 mg - 18 mg - 25 mg - 40 mg - 60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3507/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002781-03-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2289/11.-	Prospectos de fs. 101 a 129, 131 a 159 y 161 a 189, corresponde desglosar de fs. 101 a 129.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

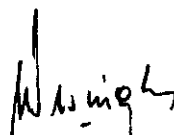
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del
Certificado de Autorización N° 50.927 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de.....**20 MAR 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-011220-11-2

DISPOSICIÓN N°

1619

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

 **YB**

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

STRATTERA[®] **ATOMOXETINA** **Cápsulas**

Venta Bajo Receta Archivada. Industria Norteamericana.

DESCRIPCIÓN

STRATTERA[®] (clorhidrato de atomoxetina) es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. El clorhidrato de atomoxetina es el isómero R(-) determinado por difracción de rayos X. La denominación química es (-)-N-metil-3-fenil-3-(o-toliloxi)-clorhidrato de propilamina. La fórmula molecular es C₁₇H₂₁NO•HCl, que corresponde a un peso molecular de 291,82.

El clorhidrato de atomoxetina es un sólido de color blanco a prácticamente blanco cuya hidrosolubilidad es de 27.8 mg/mL.

Las cápsulas de STRATTERA[®] son para administración oral únicamente.

Cada cápsula contiene clorhidrato de atomoxetina equivalente a 10, 18, 25, 40 o 60 mg de atomoxetina. Las cápsulas también contienen como excipientes almidón pregelatinizado y dimeticona. Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, lauril sulfato de sodio, colorante FD&C Azul N°2, óxido de hierro Amarillo sintético, dióxido de titanio, y tinta negra comestible (óxido de hierro negro).

FÓRMULA CUALI – CUANTITATIVA

Cada cápsula de STRATTERA[®] 10 mg contiene:

Atomoxetina (como clorhidrato).....10 mg
Excipientes: dimeticona 1,150 mg, almidón pregelatinizado 217,420 mg. Cada cápsula está compuesta por: gelatina 50,000 mg, laurilsulfato de sodio 0,069 mg, dióxido de titanio 1,554 mg, trazas de tinta de impresión color negra.

Cada cápsula de STRATTERA[®] 18 mg contiene:

Atomoxetina (como clorhidrato).....18 mg
Excipientes: dimeticona 1,150 mg, almidón pregelatinizado 208,280 mg. Cada cápsula está compuesta por: gelatina 50,000 mg, laurilsulfato de sodio 0,070 mg, óxido de hierro amarillo 0,173 mg, dióxido de titanio 0,932 mg, trazas de tinta de impresión color negra.

Cada cápsula de STRATTERA[®] 25 mg contiene:

Atomoxetina (como clorhidrato).....25 mg

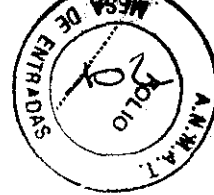
V3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)

ROMINA LAURINO
COOPERATIVA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

1/29



Excipientes: dimeticona 1,150 mg, almidón pregelatinizado 200,280 mg. Cada cápsula está compuesta por: gelatina 50,000 mg, laurilsulfato de sodio 0,070 mg, dióxido de titanio 1,230 mg, Colorante azul N° 2 0,029 mg, trazas de tinta de impresión color negra.

Cada cápsula de STRATTERA® 40 mg contiene:

Atomoxetina (como clorhidrato).....40 mg

Excipientes: dimeticona 1,150 mg, almidón pregelatinizado 183,140 mg. Cada cápsula está compuesta por: gelatina 50,000 mg, laurilsulfato de sodio 0,071 mg, dióxido de titanio 0,745 mg, colorante azul N° 2 0,072 mg, trazas de tinta de impresión color negra.

Cada cápsula de STRATTERA® 60 mg contiene:

Atomoxetina (como clorhidrato).....60 mg

Excipientes: dimeticona 1,550 mg, almidón pregelatinizado 239,89 mg. Cada cápsula está compuesta por: gelatina 63,00 mg, laurilsulfato de sodio 0,089 mg, óxido de hierro amarillo 0,326 mg, dióxido de titanio 0,376 mg, colorante azul N° 2 0,036 mg, trazas de tinta de impresión color negra.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina.

INDICACIONES

STRATTERA® está indicada para el tratamiento del Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (según criterios diagnósticos de DSM IV). La atomoxetina está indicada como parte integral de un programa de tratamiento que incluye típicamente otras medidas terapéuticas (psicológicas, educacionales, y sociales).

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS ESPECIALES:

No debe realizarse el diagnóstico definitivo de éste síndrome si los síntomas son de reciente aparición.

La etiología específica no se conoce y no hay una medida diagnóstica única. Un adecuado diagnóstico requiere no sólo el uso de recursos médicos sino también de recursos psicológicos, educacionales y sociales.

La atomoxetina no está indicada en todos los pacientes que cursan éste síndrome. No están dirigidos a pacientes que exhiben síntomas secundarios a factores ambientales y/o desórdenes psiquiátricos primarios, incluyendo psicosis.

Es esencial un adecuado enfoque educacional, y la intervención psicológica y social es necesaria. Cuando las medidas de intervención psicológicas y sociales solas son insuficientes, la decisión de prescribir atomoxetina dependerá de que el médico establezca la cronicidad y severidad de los síntomas.

El diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (sus siglas en Inglés ADHD) según criterios diagnósticos de DSM IV implica la presencia de síntomas

Y3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

2/29

de hiperactividad-impulsividad o de déficit de atención que causan deterioro y que estaban presentes antes de los 7 años de edad. Los síntomas deben ser persistentes, deben ser más severos que los típicamente observados en individuos en un nivel de desarrollo similar, deben causar deterioro clínicamente significativo, por ejemplo, a nivel social, académico u ocupacional, y debe estar presentes en 2 ó más contextos, es decir, en la escuela (o en el trabajo) y en el hogar. Es preferible que los síntomas no se asocien o se expliquen por la presencia de otro trastorno mental.

El aprendizaje puede o no deteriorarse. El diagnóstico debe basarse en los antecedentes y la evaluación completos del paciente y no solamente en la presencia de la cantidad de características del DSM-IV requerida.

Para el tipo déficit de atención, por lo menos 6 de los siguientes síntomas deben haber persistido durante 6 meses como mínimo: falta de atención a los detalles/errores por descuido, falta de atención sostenida, falta de atención cuando se le habla, falta de continuidad con el cumplimiento de tareas, desorganización, evita realizar tareas que demanden esfuerzo mental sostenido, pierde las cosas, se distrae con facilidad, olvidadizo. Para el tipo Hiperactivo-Impulsivo, por lo menos 6 de los siguientes síntomas deben haber persistido durante 6 meses como mínimo: movimiento constante de las manos y los dedos y/o del cuerpo en general, se levanta del lugar donde debería estar sentado, correr o trepar en momentos inoportunos, dificultad para realizar actividades que requieran silencio y quietud, la persona está en estado de actividad permanente, habla demasiado, responde impulsivamente, no esperar su turno antes de hablar y es entrometido. Para recibir un diagnóstico de Tipo Combinado, deben tener síntomas tanto de Déficit de atención e Hiperactivo-Impulsivo.

Necesidad de un programa de tratamiento completo

STRATTERA® está indicada como parte integral de un programa de tratamiento total para el ADHD que puede incluir otras medidas (psicológicas, educacionales, sociales) para pacientes con este síndrome.

El tratamiento farmacológico puede no estar indicado para todos los pacientes con este síndrome. El tratamiento farmacológico no es para usar en el paciente que presenta síntomas secundarios a factores ambientales y/u otros trastornos psiquiátricos primarios, incluida la psicosis. Es esencial que los niños y adolescentes con este diagnóstico tengan una escolaridad apropiada y con frecuencia es beneficioso el apoyo psicosocial. Cuando las medidas de apoyo solas no bastan, la decisión de prescribir un tratamiento farmacológico dependerá de la evaluación del médico sobre la cronicidad y la severidad de los síntomas del paciente.

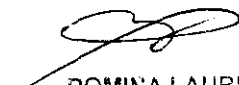
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia y modo de acción

Se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual la atomoxetina produce sus efectos terapéuticos en el Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad (sus siglas en Inglés ADHD), pero se cree que está relacionado con la inhibición selectiva de la proteína transportadora de norepinefrina pre-sináptica, determinada en estudios ex vivo de captación y depleción de neurotransmisores. La atomoxetina tiene una mínima afinidad

MB

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

3/29

por otros receptores noradrenérgicos o por otros receptores o transportadores de neurotransmisores.

Farmacocinética

La farmacocinética de la atomoxetina fue evaluada en más de 400 niños y adolescentes en determinados estudios clínicos, principalmente los que utilizaban estudios farmacocinéticos poblacionales. También se obtuvieron datos farmacocinéticos individuales con dosis únicas y en estado constante en niños, adolescentes y en adultos. Cuando las dosis se normatizaron en mg/kg, se observaron valores similares para la vida media, la $C_{máx}$, y para el ABC en niños, adolescentes y adultos. El clearance y el volumen de distribución después del ajuste por peso corporal también fueron similares.

Absorción y distribución: La atomoxetina se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 63% en metabolizadores extensivos (rápidos) (MEs) y del 94% en metabolizadores deficientes (lentos) (MDs). Se alcanzan concentraciones máximas en plasma ($C_{máx}$) aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración.

STRATTERA® puede ser administrado con las comidas o fuera de ellas. La administración de STRATTERA® con una comida estándar rica en grasas no afectó el grado de absorción oral de la atomoxetina (ABC), pero disminuyó la tasa de absorción, lo cual dio como resultado una $C_{máx}$ un 37% menor, y una demora en el $T_{máx}$ de 3 horas. En estudios clínicos realizados con niños y adolescentes, la administración de STRATTERA® durante las comidas dio como resultado una $C_{máx}$ un 9% más baja.

El volumen de distribución en estado constante después de la administración intravenosa es de 0,85 L/kg, lo cual indica que la atomoxetina se distribuye principalmente hacia el agua total del organismo. El volumen de distribución es similar en todo el rango de peso de los pacientes luego de la normalización por peso corporal.

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

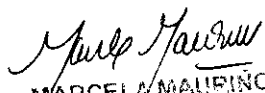
Metabolismo y eliminación: La atomoxetina se metaboliza principalmente a través de la vía enzimática CYP2D6. Los individuos con actividad reducida en esta vía (metabolizadores deficientes / lentos - MDs) tienen concentraciones plasmáticas más elevadas de atomoxetina en comparación con los individuos que tienen actividad normal (metabolizadores extensivos / rápidos - MEs). Para los MDs, el ABC de la atomoxetina y $C_{máx}$ son alrededor de 10 veces y 5 veces mayor, respectivamente, que en los MEs. Hay pruebas de laboratorio disponibles para identificar MDs de CYP2D6. La administración concomitante de STRATTERA® con inhibidores potentes de la CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina o quinidina, da como resultado un aumento sustancial en la exposición plasmática de la atomoxetina, por lo que puede requerirse un ajuste de la dosis (ver Interacciones droga a droga). La atomoxetina no inhibió ni indujo la vía de CYP2D6. El principal metabolito oxidativo formado, independientemente del estado de CYP2D6, es el 4-hidroxiatomoxetina, el cual es glucuronizado. El 4-hidroxiatomoxetina es equipotente a la atomoxetina como inhibidor del transportador de norepinefrina pero circula en el plasma en concentraciones mucho más bajas (el 1% de la concentración de la atomoxetina en MEs y el 0,1% de la concentración de atomoxetina en MDs).

143

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC.
SUC. ARGENTINA



MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC. ARGENTINA

4/29

El 4-hidroxiatomoxetina es formado principalmente por CYP2D26, pero en los MDs, el 4-hidroxiatomoxetina es formado por varias otras enzimas del citocromo P450 a una tasa más lenta.

El N-desmetilatomoxetina es formado por CYP2C19 y otras enzimas del citocromo P450, pero tiene una actividad farmacológica sustancialmente menor en comparación con la atomoxetina y circula en el plasma en concentraciones más bajas (5% de la concentración de atomoxetina en MEs y 45% de la concentración de atomoxetina en MDs).

El clearance medio aparente en plasma después de la administración oral en MEs adultos es de 0,35 L/h/kg y la vida media promedio es de 5,2 horas. Luego de la administración oral de atomoxetina en MDs, el clearance medio aparente es de 0,03 L/h/kg y la vida media de 21,6 horas. La vida media de eliminación del 4-hidroxiatomoxetina es similar a la del N-desmetilatomoxetina (6 a 8 horas) en pacientes ME, mientras que la vida media del N-desmetilatomoxetina es mucho más prolongada en los metabolizadores deficientes / lentos (34 a 40 horas).

La atomoxetina se excreta principalmente como 4-hidroxiatomoxetina-O-glucurónido, en su mayoría en la orina (más del 80% de la dosis) y en menor grado en las heces (menos del 17% de la dosis). Sólo una pequeña fracción de STRATTERA® se excreta como atomoxetina sin modificar (menos del 3% de la dosis), lo cual indica biotransformación.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática – En comparación con individuos sanos, la exposición a la atomoxetina (ABC) es elevada en MEs con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (aumento doble) y severa (Child-Pugh Clase C) (aumento cuádruple). Se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia renal – Los pacientes ME con insuficiencia renal terminal tuvieron una mayor exposición sistémica a la atomoxetina que los individuos sanos (aumento del alrededor del 65%), pero no se observó diferencia cuando se corrigió la exposición para la dosis mg/kg. Por lo tanto, STRATTERA® puede ser administrado a pacientes con ADHD con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal de menor grado utilizando el régimen posológico usual.

Ancianos – No se ha evaluado la farmacocinética de la atomoxetina en pacientes ancianos.

Niños – La farmacocinética de la atomoxetina en niños y adolescentes es similar a la observada en adultos. No se ha evaluado la farmacocinética de la atomoxetina en niños menores de 6 años.

Sexo – El sexo de los pacientes no incidió en las tasas de ventajas o desventajas obtenidas de la atomoxetina.

Origen étnico – El origen étnico no incidió en las tasas de ventajas o desventajas de la atomoxetina (con la excepción de que los MDs son más comunes en caucásicos).

Pacientes con enfermedades concomitantes

Tics en pacientes con ADHD y Desorden de Tourette comorbido – Un análisis de no-inferioridad de un estudio de 18 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se administró atomoxetina en un rango de dosis flexible entre 0.5 y 1.5 mg/kg/día a 148 pacientes pediátricos diagnosticados con ADHD (DSM-IV) y con un desorden (80% con Desorden de Tourette) con tic comorbido, reveló que STRATTERA® no empeora los tics en dichos pacientes según la puntuación total en la Escala Global de

MB

Severidad de Tics de Yale (sus siglas en Inglés, YGTSS). Ha habido reportes de tics en informes espontáneos posteriores a la comercialización (ver REACCIONES ADVERSAS).

Ansiedad en pacientes con ADHD y Desorden de Ansiedad comorbido – Dos estudios post mercadeo, doble ciego, controlados con placebo han demostrado que el tratar con STRATTERA® pacientes con ADHD y un desorden de ansiedad comorbido no empeora su ansiedad según la Escala Pediátrica de Clasificación de Ansiedad (sus siglas en Inglés, PARS) y la Escala Liebowitz de Ansiedad Social (sus siglas en Inglés, LSAS).

Ha habido reportes de ansiedad en informes espontáneos posteriores a la comercialización (ver REACCIONES ADVERSAS).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se estableció la eficacia de STRATTERA® en el tratamiento del ADHD en 6 estudios aleatorios doble-ciegos controlados con placebo realizados en niños, adolescentes y adultos que cumplían los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico 4ª edición (DSM-IV) para el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (véase INDICACIONES Y USO).

Niños y adolescentes

La eficacia de STRATTERA® para el tratamiento del ADHD se estableció en 4 estudios aleatorizados doble-ciegos controlados con placebo realizados en pacientes pediátricos (entre 6 y 18 años de edad). Cerca de una tercera parte de los pacientes cumplían los criterios del DSM-IV para el subtipo con déficit de atención y dos terceras partes cumplían los criterios tanto para el subtipo con déficit de atención como para el subtipo hiperactivo/impulsivo (véase INDICACIONES Y USO).

Se evaluaron los signos y síntomas de ADHD comparando el cambio promedio desde el inicio hasta el punto final del estudio en los pacientes tratados con STRATTERA® y con placebo utilizando un análisis de intención de tratar para el resultado primario; el investigador administró y calificó la puntuación total de la escala de evaluación de ADHD-IV-Versión para los padres (ADHDRS, por sus siglas en inglés), incluyendo las subescalas para hiperactividad/impulsividad y déficit de atención. Cada punto de la escala de evaluación (ADHDRS) se correlaciona directamente con un criterio sintomático de ADHD en el DSM-IV.

Adultos

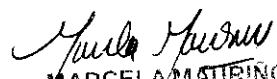
La eficacia de STRATTERA® para el tratamiento del ADHD en personas adultas se estableció en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble-ciegos, controlados con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años de edad que cumplían los criterios de ADHD según el DSM-IV.

Los signos y síntomas de ADHD se evaluaron con la Escala Conners de evaluación de adultos con ADHD - versión para el tamizado de pacientes (CAARS, por sus siglas en inglés) administrada por el investigador, la cual incluye 30 puntos. La medida primaria de eficacia fue la puntuación total (18 puntos) de síntomas de ADHD (la suma de las subescalas de déficit de atención e hiperactividad/impulsividad de la escala CAARS)

W3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

6/29

evaluada comparando el cambio promedio entre la línea de base y el punto final con el análisis de intención de tratar.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Tratamiento inicial:

Administración en niños y adolescentes de hasta 70 kg de peso – Se deberá iniciar la administración de STRATTERA® en una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg, la cual se debe aumentar al cabo de 3 días como mínimo hasta alcanzar una dosis diaria total objetivo de aproximadamente 1,2 mg/kg, ya sea en una sola dosis diaria por la mañana o en dosis divididas uniformemente por la mañana y a última hora de la tarde / primera hora de la noche. Dosis mayores de 1.2 mg/Kg/día no han demostrado tener beneficios adicionales (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

La dosis total diaria para niños y adolescentes no deberá ser superior a 1,4 mg/kg ó 100 mg, el que sea inferior.

Administración en niños y adolescentes que pesan más de 70 kg y adultos -- Se deberá iniciar la administración de STRATTERA® en una dosis diaria total de 40 mg, la cual se debe aumentar al cabo de 3 días como mínimo hasta alcanzar una dosis diaria total objetivo de aproximadamente 80 mg ya sea en una sola dosis diaria por la mañana o en dosis divididas uniformemente por la mañana y a última hora de la tarde / primera hora de la noche. Después de 2 a 4 semanas adicionales, la dosis total diaria puede ser incrementada hasta un máximo de 100 mg en pacientes que no hayan obtenido una respuesta óptima. No hay datos que sustenten que una dosis más alta sea más eficaz (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

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

Tratamiento de mantenimiento y Tratamiento Prolongado: En general se acepta que pacientes con ADHD podrían requerir tratamiento farmacológico por períodos prolongados. El beneficio de mantener pacientes pediátricos (6 a 15 años de edad) con ADHD en STRATTERA® después de haber respondido favorablemente a dosis entre 1.2 y 1.8 mg/Kg/día fue demostrado en estudios clínicos controlados. Pacientes asignados a STRATTERA® en la fase de mantenimiento fueron generalmente continuados en la misma dosis usada para alcanzar una respuesta favorable durante la fase abierta. No obstante, el médico que elige usar STRATTERA® por períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente.

Información general sobre la administración:

STRATTERA® puede tomarse con o sin alimentos.

La atomoxetina puede ser discontinuada sin necesidad de hacerlo en forma gradual.

Las cápsulas de STRATTERA® no deben abrirse. Deben tomarse enteras.

STRATTERA® es un irritante ocular. Si el contenido de la cápsula entra en contacto con el ojo, debe lavarse el ojo afectado inmediatamente con agua y obtener asesoramiento médico. Deben lavarse las manos y toda superficie potencialmente contaminada lo más pronto posible.

MB

La seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg y de dosis diarias totales superiores a 150 mg no ha sido evaluada en forma sistemática.

Dosificación en Poblaciones Especiales

Ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Para los pacientes con ADHD que tienen insuficiencia hepática (IH), se recomienda efectuar el ajuste posológico de la siguiente manera: Para pacientes con IH moderada (Child-Pugh Clase B), deberán reducirse las dosis iniciales y el objetivo al 50% de la dosis normal (para pacientes sin IH). Para pacientes con IH severa (Child-Pugh Clase C), la dosis inicial y las dosis objetivo deberán reducirse al 25% de la dosis normal (ver Poblaciones especiales *en* FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Ajuste de la dosis para utilizar con un inhibidor de la CYP2D6 potente o en pacientes reconocidos como metabolizadores deficientes (lentos) (MDs) de la CYP2D6

En niños y adolescentes de hasta 70 kg de peso corporal tratados con inhibidores de la CYP2D6 potentes, por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina o en pacientes reconocidos como metabolizadores deficientes (lentos) (MDs) de la CYP2D6, el tratamiento con STRATTERA® debe iniciarse en dosis de 0,5 mg/kg/día y solamente debe aumentarse a la dosis objetivo usual de 1,2 mg/kg/día si los síntomas no mejoran después de 4 semanas y la dosis inicial es bien tolerada.

En niños y adolescentes que pesan más de 70 kg y en adultos tratados con inhibidores de la CYP2D6 potentes, por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, el tratamiento con STRATTERA® deberá iniciarse en dosis de 40 mg/día y solamente debe aumentarse a la dosis objetivo usual de 80 mg/día si los síntomas no mejoran después de 4 semanas y la dosis inicial es bien tolerada.

CONTRAINDICACIONES

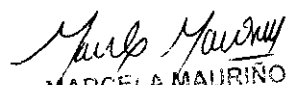
Hipersensibilidad: STRATTERA® está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la atomoxetina u otros componentes del producto (ver ADVERTENCIAS).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): STRATTERA® no deberá ser tomada junto con un IMAO, ni dentro de las 2 semanas después de interrumpir la administración de un IMAO. No deberá iniciarse el tratamiento con un IMAO dentro de las 2 semanas después de interrumpir la administración de STRATTERA®. Para el caso de otros fármacos que afectan las concentraciones cerebrales de monoaminas y que se han tomado combinados con un IMAO, se informaron casos de reacciones serias, a veces fatales (incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones en el estado mental que comprenden agitación extrema que progresa a delirio y coma. Algunos casos presentaron características que se asemejaban al síndrome neuroléptico maligno. Dichas reacciones pueden ocurrir cuando estos fármacos se administran concomitantemente o cercanos a su discontinuación.

MB


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

8/29

Glaucoma de ángulo estrecho: En estudios clínicos, el uso de STRATTERA® estuvo asociado con un mayor riesgo de midriasis y, por consiguiente, no se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Feocromocitoma: Reacciones adversas serias incluyendo presión sanguínea elevada y taquicardia han sido reportadas en pacientes con feocromocitoma o con historial de feocromocitoma. Por consiguiente, STRATTERA® está contraindicada en pacientes con feocromocitoma o con un historial de feocromocitoma.

ADVERTENCIAS

El uso de Atomoxetina con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños, adolescentes y/o adultos deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial;

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a los síntomas descriptos y reportados inmediatamente a los profesionales tratantes.

Este principio activo no debe ser usado en menores de 6 años dado que la seguridad y eficacia en esta población no ha sido aun establecida.

Se deberá evaluar la relación costo-beneficio en pacientes con:

- antecedentes o diagnóstico de hipertensión arterial
- antecedentes o diagnóstico de malformaciones cardiovasculares

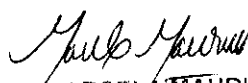
Ideación Suicida: Estudios clínicos realizados con STRATTERA® muestran que, en forma muy infrecuente, puede aumentar los pensamientos suicidas en niños y adolescentes tratados para el Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad. En estudios clínicos en niños y adolescentes, se observó con mayor frecuencia ideación suicida (pensamientos suicidas) en pacientes tratados con STRATTERA® (5/1357 pacientes, 0.37%) en comparación con aquellos tratados con placebo (0/851 pacientes, 0%). No hubo suicidios en dichos estudios. Todos los acontecimientos ocurrieron en niños de 12 años de edad o menos y durante el primer mes de tratamiento. No se sabe si el riesgo de ideación suicida en pacientes pediátricos se extiende al uso de largo plazo. Un análisis similar en pacientes adultos tratados con STRATTERA® no reveló ningún aumento del riesgo de ideación ni de conducta suicida asociado con el uso de STRATTERA®. Co-morbididades que ocurran con el Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (ADHD) pueden estar asociadas con un incremento en el riesgo de comportamientos y/o ideación suicida. Los pacientes pediátricos que estén siendo tratados con STRATTERA® deben ser apropiadamente monitoreados y estrechamente observados en lo que respecta al surgimiento de pensamientos suicidas o comportamiento

M3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA



MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

9/29

suicida, empeoramiento clínico y cambios inusuales en su conducta, especialmente durante los primeros meses de tratamiento o cuando se realizan cambios en la dosificación sea para aumentarla o disminuirla.

Se han observado los siguientes síntomas con STRATTERA®: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la emergencia de tales síntomas y la emergencia de impulsos suicidas, se sospecha que tales síntomas representen precursores a una suicidalidad emergente. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes tratados con STRATTERA® para detectar la emergencia de tales síntomas. Debe considerarse un cambio de régimen terapéutico, incluida la posibilidad de suspender el medicamento, en pacientes que sufren suicidalidad emergente o síntomas que podrían ser precursores a una suicidalidad emergente, especialmente si estos síntomas son intensos o abruptos en el inicio o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente originalmente. Debe alertarse a los familiares y a las personas que cuidan a los pacientes pediátricos bajo tratamiento con STRATTERA® acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes para detectar la emergencia de agitación, irritabilidad, cambios insólitos en la conducta y los otros síntomas descritos anteriormente, así como la emergencia de suicidalidad, y de notificar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud.

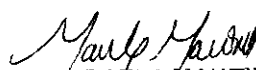
Efectos Hepáticos: Los informes llevados a cabo durante la etapa posterior a la comercialización indican que STRATTERA® puede causar lesión hepática grave.

Muy rara vez se ha informado de reportes espontáneos de daño hepático manifestado por enzimas hepáticas elevadas e ictericia con niveles de bilirrubina elevados. En algunos casos muy raros también se ha reportado daño hepático severo incluyendo falla hepática aguda. Si bien no se detectó evidencia de lesión hepática en pruebas clínicas realizadas en aproximadamente 6000 pacientes, durante la experiencia pos-mercadeo se ha reportado muy rara vez casos de daño hepático clínicamente significativo que fueron considerados probable o posiblemente relacionados con el uso de STRATTERA®. Dada la posibilidad de que no se hayan informado todos los casos ocurridos, no es factible brindar una estimación exacta de la verdadera incidencia de estos eventos. En la mayoría de los casos reportados el daño hepático ocurrió 120 días después de haber iniciado el tratamiento con atomoxetina y algunos pacientes presentaron enzimas hepáticas marcadamente elevadas (> 20 veces límite superior normal) e ictericia con niveles de bilirrubina significativamente elevados (> 2 veces el límite superior normal) seguidos de recuperación tan pronto se discontinuaba la atomoxetina. En un paciente, el daño hepático, manifestado por enzimas hepáticas elevadas hasta 40 veces el límite superior normal e ictericia con niveles de bilirrubina de hasta 12 veces el límite superior normal, recurrió hasta el re-desafío y fue seguido de recuperación tan pronto se discontinuó el medicamento lo cual evidencia que es probable haya sido STRATTERA® la que produzca el daño hepático. Estas reacciones podrían manifestarse varios meses después de iniciada la terapia pero las anomalías en los resultados de laboratorios podrían continuar empeorando varias semanas después de haber discontinuado el medicamento. El paciente descrito anteriormente se recuperó de su daño hepático y no requirió trasplante de hígado, sin embargo, un daño hepático severo debido a cualquier medicamento podría potencialmente progresar a daño hepático agudo y provocar la muerte o bien requerir un trasplante de hígado.

10/29

M3
CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC. ARGENTINA

Acontecimientos cardiovasculares graves

Niños y adolescentes.- Se han dado casos de muerte súbita asociada al tratamiento con atomoxetina en dosis normales en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves. Si bien algunos problemas cardíacos graves por sí solos conllevan un aumento del riesgo de muerte súbita, la atomoxetina, por lo general, no debería utilizarse en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas como cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que pudiesen hacerlos más vulnerables a los efectos noradrenérgicos de la atomoxetina.

Adultos.- Se han dado casos de muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que tomaban atomoxetina en dosis normales para el tratamiento del ADHD. Aunque el papel de la atomoxetina en estos casos de adultos también se desconoce, los adultos tienen mayor probabilidad que los niños de padecer anormalidades cardíacas estructurales graves tales como cardiomiopatía, anormalidades graves del ritmo cardíaco, enfermedades de la arteria coronaria u otros problemas cardíacos graves. Se debería considerar la opción de no tratar con atomoxetina a adultos con anormalidades cardíacas clínicamente significativas.

Los niños, adolescentes o adultos a quienes se esté considerando aplicar un tratamiento con atomoxetina deberían someterse a la realización de un historial minucioso (incluyendo la evaluación de un historial familiar de muerte súbita o arritmia ventricular) y una revisión física a fin de evaluar la presencia de enfermedades cardíacas, así como una evaluación cardíaca más profunda si los resultados sugiriesen dichas enfermedades (por ejemplo, un electrocardiograma y un ecocardiograma). Se debería realizar inmediatamente una evaluación cardíaca a aquellos pacientes que desarrollen síntomas como dolor pectoral por esfuerzo, síncope sin explicación u otros que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina.

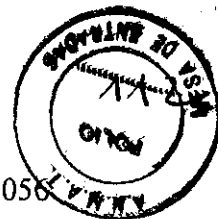
En dosis normales, la atomoxetina puede provocar síntomas psicóticos o maniacos emergentes, por ejemplo, alucinaciones, pensamiento ilusorio o manía, en niños y adolescentes sin un historial previo de enfermedad psicótica o manía. Si se producen tales síntomas, se debería considerar un posible papel causal de la atomoxetina y la suspensión del tratamiento. En un análisis conjunto de múltiples estudios de corto plazo controlados con placebo, estos síntomas se produjeron en un 0,2% de los pacientes que recibieron atomoxetina (4 individuos de un total de 1.939 expuestos a la atomoxetina durante varias

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

Marcela Maorino
MARCELA MAORINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EULILY INTERAGENCIA INC. SUC ARGENTINA

11/29

semanas en dosis normales), mientras que no se manifestaron en ninguno de los 1.056 pacientes tratados con placebo.



Detección del trastorno bipolar en los pacientes: Por lo general, debe prestarse especial atención al tratar el Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad (sus siglas en inglés ADHD) en pacientes con trastorno bipolar comórbido debido a la posibilidad de precipitar un episodio mixto / maniaco en pacientes que corren el riesgo de contraer trastorno bipolar. No se sabe si alguno de los síntomas descritos anteriormente representaría tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con STRATTERA[®], debe examinarse adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para determinar si corren el riesgo de contraer trastorno bipolar. Tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluida una historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Eventos alérgicos: Si bien fueron infrecuentes, se reportaron reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas, edema angioneurótico, urticaria y rash con el uso de STRATTERA[®].

Efectos en el crecimiento: Durante el tratamiento con STRATTERA[®] se deberá controlar el crecimiento. En estudios con tratamiento agudo (hasta 9 semanas), los pacientes tratados con STRATTERA[®] perdieron 0,4 kg en promedio, mientras que los pacientes tratados con placebo aumentaron 1,5 kg en promedio. En un estudio controlado en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a placebo o a 1 de las 3 dosis de atomoxetina, el 1,3%, el 7,1%, el 19,3% y el 29,1% de los pacientes perdieron por lo menos el 3,5% de su peso corporal en los grupos tratados con placebo, y con dosis de 0,5; 1,2 y 1,8 mg/kg/día de STRATTERA[®], respectivamente. En los estudios con tratamiento agudo, los pacientes tratados con STRATTERA[®] crecieron 0,9 cm en promedio, mientras que los pacientes tratados con placebo crecieron 1,1 cm en promedio. No hay datos controlados con placebo a largo plazo para evaluar el efecto de STRATTERA[®] sobre el crecimiento. El peso y la estatura fueron evaluados en estudios abiertos de 12 y 18 meses, y se compararon las tasas de crecimiento promedio con las curvas de crecimiento normal. Los pacientes tratados con STRATTERA[®] durante por lo menos 18 meses aumentaron 6,5 kg en promedio mientras que el percentil del peso promedio disminuyó ligeramente de 68 a 60. Para este mismo grupo de pacientes, el aumento promedio de estatura fue de 9,3 cm con una leve disminución en el percentil de la estatura promedio de 54 a 50. En los pacientes tratados durante por lo menos 6 meses, el aumento de peso promedio fue menor para los MDs en comparación con los MEs (+0,7 kg en comparación con +3,0 kg), mientras que el crecimiento promedio para los pacientes MD fue de 4,3 cm y el crecimiento promedio para los pacientes ME fue de 4,4 cm. Se desconoce si la estatura o el peso final en el adulto son afectados por el tratamiento con STRATTERA[®]. Los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo deberán ser controlados y deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que no crecen o aumentan de peso de manera satisfactoria.

V3

PRECAUCIONES

El tratamiento con atomoxetina no está indicado en todos los casos que cursan con este síndrome. La posibilidad de instalarlo debe ser considerada a la luz de la historia completa y evaluación exhaustiva del paciente. La prescripción debe depender de lo que el médico especialista establezca a partir de considerar gravedad, severidad y persistencia de los síntomas y edad del paciente. La prescripción no debe depender de la sola presencia de uno o más síntomas comportamentales.

Generales

Efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca:

STRATTERA® deberá ser utilizado con cuidado en pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular debido a que puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El pulso y la presión arterial deberán ser medidos al inicio, luego de los aumentos de la dosis de STRATTERA®, y periódicamente durante el tratamiento.

En estudios controlados con placebo en niños, los pacientes tratados con STRATTERA® experimentaron un aumento promedio en la frecuencia cardíaca de alrededor de 6 latidos/minuto en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Al final del estudio (última visita antes de la discontinuación), el 2,5% de los pacientes tratados con STRATTERA® observó aumento de la frecuencia cardíaca de por lo menos 25 latidos/minuto y una frecuencia cardíaca de por lo menos 110 latidos/minuto en comparación con los pacientes tratados con placebo.

En el 1,1% de los pacientes pediátricos tratados con STRATTERA® se observó aumento de la frecuencia cardíaca de por lo menos 25 latidos/minutos y una frecuencia cardíaca de por lo menos 110 latidos/minuto en más de una ocasión.

Se identificó taquicardia como evento adverso en el 0,3% (5/1597) de estos pacientes pediátricos en comparación con el 0% (0/934) de los pacientes tratados con placebo. El aumento de la frecuencia promedio en los metabolizadores extensivos (rápidos) fue de 5,0 latidos/minuto, y en los metabolizadores deficientes (lentos) de 9,4 latidos/minuto.

Los pacientes pediátricos tratados con STRATTERA® experimentaron aumentos promedio de alrededor de 1,6 y 2,4 mmHg en las presiones arteriales sistólica y diastólica respectivamente en comparación con placebo. Al final del estudio (última visita antes de la discontinuación), 4,8% de los pacientes pediátricos tratados con STRATTERA® tuvieron medidas de la presión arterial sistólica elevadas en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,5%). 4,4% de los pacientes tratados con STRATTERA® tuvieron mediciones de la presión arterial sistólica elevadas en 2 ó más ocasiones en comparación con los pacientes tratados con placebo (1,9%). Al final del estudio (última visita antes de la discontinuación), 4,0% de los pacientes pediátricos tratados con STRATTERA® tuvieron medidas de la presión arterial diastólica elevadas en comparación con los pacientes tratados con placebo (1,1%). 3,5% de los pacientes tratados con STRATTERA® tuvieron mediciones de la presión arterial diastólica elevadas en 2 o más ocasiones en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,5%).



CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA



MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC. ARGENTINA

13/29

En estudios controlados con placebo en adultos, los pacientes tratados con STRATTERA® experimentaron un aumento promedio en la frecuencia cardiaca de alrededor de 5 latidos/minuto en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se identificó taquicardia como evento adverso en el 1,5% (8/540) de estos pacientes adultos en comparación con el 0,5% (2/402) de los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes adultos tratados con STRATTERA® experimentaron aumentos promedio en las presiones arteriales sistólica (alrededor de 2 mm Hg) y diastólica (alrededor de 1 mm Hg) en comparación con el placebo.

Al final del estudio (última visita antes de la discontinuación), 2,2% de los pacientes adultos tratados con STRATTERA® tuvieron medidas de la presión arterial sistólica $\geq$ 150mmHg en comparación con los pacientes tratados con placebo (1,0%). Al final del estudio (última visita antes de la discontinuación), 0,4% de los pacientes adultos tratados con STRATTERA® tuvieron medidas de la presión arterial diastólica $\geq$ 100mmHg en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,5%). No hubo pacientes adultos que tuvieran presiones arteriales sistólicas o diastólicas elevadas detectadas en más de una ocasión.

Se observó hipotensión ortostática y síncope en pacientes que recibían STRATTERA®. En estudios realizados en niños y adolescentes, el 0,2% (12/5596) de los pacientes tratados con STRATTERA® experimentaron hipotensión ortostática y 0,8% (46/5596) experimentaron síncope.

En estudios controlados de corto plazo realizados en niños y adolescentes, el 1,8% (6/340) de los pacientes tratados con STRATTERA® experimentaron hipotensión ortostática en comparación con el 0,5% (1/207) de los pacientes tratados con placebo. No fue reportado síncope durante éstos estudios. STRATTERA® deberá ser utilizado con cuidado en cualquier condición que pueda predisponer a los pacientes a hipotensión ó en condiciones asociadas con cambios abruptos en el perfil cardíaco o en la presión sanguínea.

Efectos vasculares periféricos.- Ha habido reportes de fenómeno de Raynaud (nuevo inicio y exacerbación de la afección preexistente) en informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Efectos en el flujo urinario vesical: En estudios controlados de ADHD en adultos, los índices de retención urinaria (3%, 7/269) y de intermitencia urinaria durante la micción (3%, 7/269) aumentaron en los pacientes tratados con atomoxetina en comparación con los pacientes tratados con placebo (0%, 0/263). Dos pacientes adultos tratados con atomoxetina y ningún paciente tratado con placebo discontinuaron los estudios clínicos controlados debido a retención urinaria. Un síntoma de retención urinaria o de intermitencia urinaria durante la micción deberá ser considerado potencialmente relacionado con la atomoxetina.

Comportamiento Agresivo o de Hostilidad: Pacientes iniciando tratamiento para ADHD deben ser monitoreados para la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo o de hostilidad. Un comportamiento agresivo o de hostilidad es mayormente observado en niños y adolescentes con ADHD. En estudios controlados de corto plazo, 21 de 1308 (1.6%) pacientes tratados con atomoxetina reportaron espontáneamente eventos adversos relacionados con hostilidad emergentes del tratamiento versus 9 de 806 (1.1%) pacientes tratados con placebo.

V3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)

ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

14/29



Aunque no hay evidencia concluyente que indique que STRATTERA® cause un comportamiento agresivo o de hostilidad, dicho comportamiento fue más frecuentemente observado en estudios clínicos en niños y adolescentes tratados con STRATTERA® que en aquellos tratados con placebo (proporción total de riesgo de 1.33 – no estadísticamente significativa).

Pacientes iniciando tratamiento para ADHD deben ser monitoreados para la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo o de hostilidad.

Priapismo: Luego del inicio de la comercialización de STRATTERA® se han reportado raros casos de priapismo, definido como erecciones dolorosas y no dolorosas que se mantienen durante más de 4 horas, en pacientes pediátricos y pacientes adultos tratados con STRATTERA®. Una atención médica inmediata es requerida cuando se sospeche un evento de priapismo.

Efectos en la capacidad para conducir automóviles y usar maquinarias: Los pacientes deberán tener cuidado al conducir vehículos u operar maquinaria peligrosa hasta que tengan la certeza razonable de que la atomoxetina no afecta su desempeño.

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STRATTERA® en niños menores de 6 años de edad. La eficacia de STRATTERA® después de 18 meses de tratamiento y su seguridad después de 2 años de tratamiento no han sido evaluadas en forma sistemática. Cualquiera que considere el uso de STRATTERA® en un niño o en un adolescente debe evaluar los posibles riesgos contra la necesidad clínica (véase ADVERTENCIAS, Ideación suicida).

Uso en ancianos:

La seguridad y eficacia de STRATTERA® no han sido establecidas en pacientes geriátricos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No hay evidencia de carcinogenicidad, mutagenicidad o deterioro de la fertilidad según estudios in vitro y estudios hechos en animales con atomoxetina.

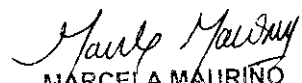
Carcinogénesis – El clorhidrato de atomoxetina no fue carcinogénico en ratas y en ratones cuando se lo administró en la dieta durante 2 años en dosis promedio ponderadas en el tiempo de hasta 47 y 458 mg/kg/día, respectivamente. La dosis máxima utilizada en ratas es aproximadamente 8 y 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos para niños y adultos, respectivamente, sobre una base de mg/m². Se calcula que los niveles plasmáticos (ABC) de la atomoxetina con esta dosis en ratas son 1,8 veces (metabolizadores extensivos / rápidos) ó 0,2 veces (metabolizadores deficientes / lentos) la dosis máxima recomendada en humanos. La dosis máxima utilizada en ratones es aproximadamente 39 y 26 veces la dosis máxima recomendada en humanos para niños y adultos, respectivamente, sobre una base de mg/m².

Mutagénesis – El clorhidrato de atomoxetina fue negativo en una batería de estudios de genotoxicidad que incluyeron una prueba de mutación inversa (Prueba de Ames), un ensayo de linfoma de ratón in vitro, una prueba de aberración cromosómica en células de ovarios de hámster chino, una prueba de la síntesis del ADN no programada en hepatocitos de rata, y una prueba in vivo del micronúcleo de ratón. Sin embargo, se

V3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUL ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUL ARGENTINA

15/29

observó un leve aumento en el porcentaje de células de ovario de hámster chino con diplocromosomas, que sugería endoreduplicación (aberración numérica).

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

Deterioro de la fertilidad – El clorhidrato de atomoxetina no deterioró la fertilidad en ratas cuando se lo administró en la dieta en dosis de hasta 57 mg/kg/día, lo cual es aproximadamente 6 veces la dosis máxima utilizada en humanos sobre una base mg/m²

Embarazo – Embarazo Categoría C

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. STRATTERA® no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre justifique el posible riesgo para el feto.

Trabajo de parto y parto

El parto en ratas no fue afectado por la atomoxetina. Se desconoce el efecto de STRATTERA® sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Mujeres en período de lactancia

La atomoxetina y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. Se desconoce si la atomoxetina se excreta en la leche materna. Se deberá tener cuidado si se administra STRATTERA® a mujeres que amamantan.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Actividad de la CYP2D6 y concentración plasmática de la atomoxetina – La atomoxetina es metabolizada principalmente por la vía CYP2D6 en 4-hidroxiatomoxetina. Para una misma dosis de STRATTERA®, los metabolizadores deficientes (lentos) (MDs) de CYP2D6 tienen un área bajo la curva (ABC) diez veces más grande y una concentración máxima cinco veces mayor que los metabolizadores extensivos (rápidos) (MEs). Aproximadamente 7% de la población de raza caucásica son metabolizadores deficientes (lentos).

En los MEs, los inhibidores de la CYP2D6 aumentan las concentraciones plasmáticas en estado constante de la atomoxetina con exposiciones similares a las observadas en los MDs. En los MEs tratados con paroxetina o fluoxetina, el área bajo la curva (ABC) de la atomoxetina es alrededor de seis a ocho veces mayor que con atomoxetina únicamente y la concentración máxima en estado constante ($C_{max,ss}$) es de tres a cuatro veces superior. Un lento ajuste de dosis de STRATTERA® puede ser necesario en aquellos pacientes que también estén tomando inhibidores de la CYP2D6, por ej. paroxetina, fluoxetina, y quinidina.

Los estudios in vitro sugieren que la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 a MDs no aumentará las concentraciones en plasma de la atomoxetina.

Efecto de la atomoxetina sobre las enzimas del citocromo P450 – La atomoxetina no produjo una inhibición o inducción clínicamente importante de las enzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9.

Albuterol – El albuterol (600 mcg iv durante 2 horas) indujo aumentos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Estos efectos fueron potenciados por la atomoxetina (60 mg administrados dos veces al día durante 5 días) y fueron más notables después de la administración concomitante inicial de albuterol y atomoxetina. En adultos voluntarios,

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)

ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERMERCIO S.R.L. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERMERCIO S.R.L. ARGENTINA

16/29

los efectos hemodinámicos de una inhalación estándar de albuterol (200 mcg) son modestos comparados con los obtenidos por una administración intravenosa y no son incrementados por la administración concomitante de atomoxetina (80 mg dos veces al día durante 5 días). La frecuencia cardíaca después de múltiples inhalaciones de albuterol (800 mcg) fue similar en presencia o ausencia de atomoxetina.

STRATTERA® debe administrarse con precaución a pacientes tratados con albuterol mediante terapia sistémica (vía oral o intravenosa) o con otros agonistas beta₂ (por ejemplo salbutamol) debido a que la acción de estos medicamentos sobre el sistema cardiovascular puede potenciarse y dar como resultado un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Alcohol – El consumo de etanol con STRATTERA® no modificó los efectos tóxicos del etanol.

Desipramina – La administración concomitante de STRATTERA® (40 ó 60 mg dos veces por día durante 13 días) con desipramina, un compuesto modelo para drogas metabolizadas por la CYP2D6 (dosis única de 50 mg) no alteró la farmacocinética de la desipramina. No se recomienda ajustar la dosis para las drogas metabolizadas por la CYP2D6.

Metilfenidato – La administración concomitante de metilfenidato con STRATTERA® no aumentó los efectos cardiovasculares más que los observados con la administración del metilfenidato solo.

Midazolam – La administración concomitante de STRATTERA® (60 mg dos veces por día durante 12 días) con midazolam, un compuesto modelo para las drogas metabolizadas por la CYP3A4, (dosis única de 5 mg) dio como resultado un aumento del 15% en el ABC de midazolam. No se recomienda ajustar la dosis para las drogas metabolizadas por la CYP3A.

Drogas que afectan la norepinefrina – La administración concomitante de drogas que afectan la norepinefrina con STRATTERA® debe ser hecha con precaución dado el potencial efecto farmacológico aditivo o sinérgico que se pueda presentar.

Drogas con alta unión a proteínas plasmáticas – Se realizaron estudios in vitro sobre el desplazamiento de droga utilizando atomoxetina y otras drogas con alta unión a proteínas en concentraciones terapéuticas. La atomoxetina no afectó la unión de la warfarina, el ácido acetilsalicílico, la fenitoína, o el diazepam a la albúmina humana. Del mismo modo, estos compuestos tampoco afectaron la unión de la atomoxetina a la albúmina humana.

Drogas que afectan el pH gástrico – Las drogas que aumentan el pH gástrico (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio, omeprazol) no tuvieron efecto sobre la biodisponibilidad de STRATTERA®.

Agentes presores - Debido a posibles efectos sobre la presión arterial, STRATTERA® deberá ser utilizado con cuidado con agentes presores.

Pruebas de laboratorio

No se requieren pruebas de laboratorio de rutina.

REACCIONES ADVERSAS

Se administró STRATTERA® a 5382 niños o adolescentes con ADHD y a 1007 adultos con ADHD en estudios clínicos. Durante los estudios clínicos de ADHD, 1625 pacientes pediátricos y adolescentes recibieron tratamiento por más de un año y 2529 por más de 6

13

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)

ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

17/29



meses. La información que se presenta en las tablas siguientes y en el texto que las acompaña no se puede utilizar para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso del ejercicio médico normal donde tanto las características de los pacientes como otros factores difieren de los que se observaron predominantemente en los estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden compararse con datos obtenidos de otras investigaciones clínicas que incluyeron tratamientos, usos o investigadores diferentes. La información citada le ofrece al médico una base para calcular la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de efectos adversos en la población estudiada.

Estudios clínicos en niños y adolescentes

Razones para suspender el tratamiento debido a efectos adversos en estudios clínicos en niños y adolescentes. - En estudios de tratamiento agudo controlados con placebo realizados en niños y adolescentes, el 3.0% (48/1613) de los pacientes que recibieron atomoxetina y el 1.4% (13/945) de los tratados con placebo suspendieron el fármaco debido a efectos secundarios. En todos los estudios (incluyendo estudios abiertos y a largo plazo), 6.3% de los metabolizadores extensivos (rápidos) (ME) y 11.2% de los metabolizadores deficientes (lentos) (MD) suspendieron el tratamiento debido a un efecto adverso. Entre los pacientes tratados con STRATTERA®, los efectos reportados por más de 1 paciente como razón para suspender el tratamiento fueron irritabilidad (0.3%, N=5); somnolencia (0.3%, N=5); agresión (0.2%, N=4); náusea (0.2%, N=4); vómito (0.2%, N=4); dolor abdominal (0.2%, N=4); constipación (0.1%, N=2); fatiga (0.1%, N=2); sentimientos anormales (0.1%, N=2); y dolor de cabeza (0.1%, N=2).

Convulsiones. - STRATTERA® no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes pediátricos con convulsiones toda vez que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos durante la etapa de evaluación del producto antes de su comercialización. En los programas de desarrollo clínico, las convulsiones fueron reportadas en 0,2% (12/5073) de los pacientes pediátricos. En dichos estudios clínicos, el riesgo de convulsión entre los metabolizadores deficientes (lentos) (MD) fue de 0.3% (1/293) comparado con el 0.2% (11/4741) de los metabolizadores extensivos (rápidos) (ME)

Los siguientes eventos adversos fueron observados en estudios agudos (hasta 9 semanas) y en asociación (emergentes del tratamiento) con el uso de STRATTERA® en niños y adolescentes.

Los eventos se incluyen clasificados adicionalmente por sistema orgánico y listados en orden de disminución de frecuencia de ocurrencia según las siguientes definiciones: eventos adversos *frecuentes* son los que ocurren con una frecuencia $\geq 10\%$; eventos adversos *comunes* son los que ocurren con una frecuencia entre $\geq 1\%$ y $<10\%$ y eventos adversos *poco frecuentes* son los que ocurren con una frecuencia entre $\geq 0.1\%$ y $<1\%$.

Desórdenes cardíacos: *Poco frecuentes:* palpitaciones y taquicardia sinusal.

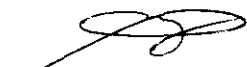
Desórdenes oculares: *Poco frecuentes:* midriasis

Trastornos Gastrointestinales: *Frecuentes:* dolor abdominal (incluye dolor abdominal alto, incomodidad estomacal e incomodidad epigástrica), náuseas y vómitos. *Comunes:* constipación y dispepsia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: *Comunes:* fatiga. *Poco frecuentes:* astenia.

V3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

18/29

Infecciones: *Comunes:* gripe e infección de oído.

Investigaciones: *Comunes:* disminución de peso.

Trastornos del Metabolismo y Nutricionales: *Frecuentes:* disminución del apetito.

Comunes: anorexia.

Trastornos del Sistema Nervioso: *Frecuentes:* somnolencia (incluye sedación) y dolor de cabeza. *Comunes:* mareos (excluido vértigo).

Trastornos Psiquiátricos: *Comunes:* irritabilidad y variaciones en el estado de ánimo.

Poco frecuentes: despertarse muy temprano por la mañana.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: *Comunes:* rash y dermatitis. *Poco frecuentes:* prurito.

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos 2% de los pacientes metabolizadores deficientes (lentos) (MD) del CYP2D6, tuvieron el doble de frecuencia y fueron estadísticamente significativos 2 veces más frecuentes en los MD que en los pacientes metabolizadores extensivos (rápidos) (ME) del CYP2D6:

- tremor (4,5% en MD, 0.9% en ME)
- excoriación (3.9% en MD, 1.7% en ME)
- síncope (2.5% en MD, 0.7 % en ME)
- conjuntivitis (2.5% en MD, 1.2% en ME)
- despertarse muy temprano por la mañana (2.3% en MD, 0.8% en ME)
- midriasis (2.0% en MD, 0.6% en ME)

Estudios clínicos en adultos

Razones para suspender el tratamiento debido a efectos adversos en estudios controlados con placebo en adultos.- En los estudios agudos controlados con placebo realizados en adultos, el 11.3% (61/541) de los pacientes tratados con atomoxetina y el 3.0% (12/405) de los tratados con placebo suspendieron la terapia debido a efectos adversos. Entre los pacientes tratados con STRATTERA®, los efectos reportados por más de 1 paciente como razón para suspender el tratamiento fueron insomnio (0.9%, N=5); náusea (0.9%, N=5); dolor torácico (0.6%, N=3); fatiga (0.6%, N=3); ansiedad (0.4%, N=2); disfunción eréctil (0.4%, N=2); cambios de humor (0.4%, N=2); nerviosismo (0.4%, N=2); palpitaciones (0.4%, N=2) y retención urinaria (0.4%, N=2).

Convulsiones.- STRATTERA® no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes adultos con convulsiones toda vez que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos durante la etapa de evaluación del producto antes de su comercialización. En los programas de desarrollo clínico, las convulsiones fueron reportadas en 0,1% (1/748) de los pacientes adultos. En dichos estudios clínicos, no hubo (0/43) metabolizadores deficientes (lentos) (MD) que reporten convulsiones comparado con el 0.1% (1/705) de los metabolizadores extensivos (rápidos) (ME) que si lo hicieron.

Los siguientes eventos adversos fueron observados en estudios agudos (hasta 9 semanas) y en asociación (emergentes del tratamiento) con el uso de STRATTERA® en adultos. Los eventos se incluyen clasificados adicionalmente por sistema orgánico y listados en orden de disminución de frecuencia de ocurrencia según las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son los que ocurren con una frecuencia $\geq 10\%$; eventos

12

adversos *comunes* son los que ocurren con una frecuencia entre $\geq 1\%$ y $< 10\%$ y eventos adversos *poco frecuentes* son los que ocurren con una frecuencia entre $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$.

Desórdenes cardíacos: *Comunes:* palpitaciones y taquicardia.

Trastornos Gastrointestinales: *Frecuentes:* sequedad de boca y náuseas. *Comunes:* dolor abdominal (incluye dolor abdominal alto, incomodidad estomacal e incomodidad epigástrica), constipación, dispepsia, flatulencia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: *Comunes:* fatiga y escalofríos.

Investigaciones: *Comunes:* disminución de peso.

Trastornos del Metabolismo y Nutricionales: *Frecuentes:* disminución del apetito.

Trastornos del Sistema Nervioso: *Frecuentes:* insomnio (incluye insomnio inicial e insomnio medio). *Comunes:* mareos (excluido vértigo), parestesia y cefalea sinusal.

Trastornos Psiquiátricos: *Comunes:* disminución de la libido y trastorno del sueño. *Poco frecuentes:* despertar muy temprano por la mañana.

Trastornos renales y urinarios: *Comunes:* disuria, intermitencia urinaria y retención urinaria.

Aparato reproductor y Trastornos mamarios: *Comunes:* dismenorrea y menstruación irregular (basado en la cantidad total de mujeres; STRATTERA® n=95, Placebo n=91), trastorno de la eyaculación y disfunción eréctil (basado en la cantidad total de hombres; STRATTERA® n=174, Placebo n=172) y prostatitis. *Poco frecuentes:* falla en la eyaculación (basado en la cantidad total de hombres; STRATTERA® n=174, Placebo n=172).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Comunes:* rash y aumento de la sudoración.

Trastornos vasculares: *Comunes:* accesos de calor. *Poco frecuentes:* frialdad periférica.

Disfunción sexual masculina y femenina – La atomoxetina parece deteriorar la función sexual en algunos pacientes. Los cambios en el deseo sexual, la función sexual, y la satisfacción sexual no son evaluados adecuadamente en la mayoría de los estudios clínicos debido a que requieren especial atención y a que los pacientes y los médicos pueden ser renuentes a discutirlos. En consecuencia, los estimados de la incidencia de relación sexual no deseada y la función citada en el prospecto del producto es probable que subestimen la incidencia real. Los siguientes son efectos colaterales sexuales informados al menos por el 2% de pacientes adultos tratados con STRATTERA® en estudios controlados con placebo.

Tabla 1

	STRATTERA®	Placebo
Disfunción eréctil ¹	7%	1%
Impotencia ¹	3%	0%
Orgasmo anormal	2%	1%

¹Hombres solamente.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados para evaluar la disfunción sexual con el tratamiento con STRATTERA®. Si bien es difícil saber el riesgo exacto de disfunción sexual asociado con el uso de STRATTERA®, los médicos deberían interrogar como rutina acerca de dichos posibles efectos colaterales.

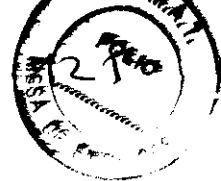
V3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

20/29

**Informes espontáneos posteriores a la comercialización**

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en informes espontáneos posteriores a la comercialización de STRATTERA®. Salvo que se especifique, estas reacciones adversas fueron reportadas en adultos, niños y adolescentes. Debido a que éstas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con STRATTERA®.

Sistema Cardiovascular: prolongación del QT, síncope.

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración: letargia.

Desórdenes del Sistema Nervioso: parestesia (en niños y adolescentes), hipoestesia, alteraciones sensoriales, tics.

Trastornos Psiquiátricos: Ansiedad, depresión y estado de ánimo depresivo.

Convulsiones: Los casos de convulsiones reportados durante la etapa posterior a la comercialización se presentaron en pacientes con desórdenes de convulsiones pre-existentes y en aquellos con un factor de riesgo para convulsiones previamente identificado así como en aquellos que no tenían una historia o se había identificado un factor de riesgo para convulsiones. Es difícil de evaluar la relación exacta entre STRATTERA® y las convulsiones debido a la incertidumbre que existe en la información sobre riesgos de convulsiones en pacientes con ADHD.

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: hiperhidrosis.

Sistema Urogenital: Dolor genital masculino, vacilación urinaria (en niños y adolescentes) y retención urinaria (en niños y adolescentes).

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS**Clase de sustancia controlada**

STRATTERA® no es una sustancia controlada.

Dependencia física y psicológica: En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre abuso potencial en adultos que comparó los efectos de STRATTERA® y placebo, STRATTERA® no estuvo asociado con un patrón de respuesta que sugería propiedades estimulantes o euforizantes.

Los datos provenientes de estudios clínicos realizados en más de 2.000 niños, adolescentes y adultos con ADHD y en más de 1.200 adultos con depresión demostraron sólo incidentes aislados de desviación de uso o auto administración inapropiada asociada con STRATTERA®. No hay evidencia de síntoma de rebote o eventos adversos que sugieran un síndrome por discontinuación de la medicación o de abstinencia.

SOBREDOSIS**Experiencia en Humanos**

Ninguna fatalidad por sobredosis ocurrió durante los estudios clínicos. Durante la etapa posterior a la comercialización de STRATTERA® han habido reportes fatales que involucraron una ingestión mixta de una sobredosis de STRATTERA® con al menos una de otra droga. No ha habido reportes de muertes que involucren una sobredosis de STRATTERA® sola, incluyendo sobredosis intencionales con cantidades de hasta 1400mg. Se han reportado casos de convulsiones en algunos casos de sobredosis con STRATTERA®. Los síntomas que acompañaron a sobredosis agudas y crónicas con STRATTERA® más comúnmente reportados fueron: síntomas gastrointestinales,

somnolencia, mareos, temblor y comportamiento anormal. Agitación e hiperactividad también fueron reportados. Asimismo, se han informado de signos y síntomas de leves a moderados consistentes con una activación del Sistema Nervioso Simpático como por ejemplo midriasis, taquicardia, aumento de la presión arterial, sequedad de la boca. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados. Algunos casos de sobredosis que involucraron a STRATTERA® han reportado convulsiones. Menos comúnmente, hubo reportes de prolongación QT y cambios mentales que incluyeron desorientación y alucinaciones.

Manejo de la sobredosis

Consulte con los Centros de Toxicología certificados en su país para una asesoría actualizada. Dada la elevada unión a las proteínas plasmáticas de la atomoxetina, la diálisis no aparece como algo útil en el tratamiento de la sobredosis.

En Argentina: 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

PRESENTACIONES

STRATTERA® 10 mg, STRATTERA® 18 mg, STRATTERA® 25 mg, STRATTERA® 40 mg y STRATTERA® 60 mg, se presentan en envases x 7, x 14, x 21 y x 28 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original en lugar fresco y seco a temperatura ambiente no mayor 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por Lilly del Caribe Inc. Km 12.6 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico – USA. Reg. No. NDA 21-411

Acondicionado por Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 2024, 04200 México, D.F. Reg No. 220M2003 SSA.

Argentina: Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50927. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. Venta bajo receta archivada. Industria Norteamericana. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha de la última actualización: __/__/__

MB

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

22/29



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STRATTERA® **Atomoxetina**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico ó farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

¿Qué es STRATTERA® y para que se utiliza?

STRATTERA® contiene Atomoxetina (como clorhidrato), un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Su doctor le ha prescrito esta medicina como parte de un tratamiento integral para controlar sus síntomas de ADHD.

STRATTERA® es un medicamento no estimulante utilizado para tratar el Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad (sus siglas en inglés ADHD) en niños de 6 años de edad o mayores, adolescentes y adultos.

STRATTERA® está indicada como parte integral de un programa de tratamiento total para el ADHD que puede incluir otras medidas (psicológicas, educacionales, sociales) para pacientes con este síndrome.

¿Quién NO debe tomar STRATTERA®?

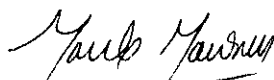
No tome STRATTERA® si:

- No ha sido prescrito por su médico.
- Usted tomó una medicina conocida como inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) en las últimas 2 semanas. Un IMAO es una medicina utilizada a veces para depresión y otros problemas mentales. Debe fijarse si está tomando algún producto que contenga alguna de estas sustancias, entre las cuales podemos mencionar la isocarboxacida, meclonemida, tranilcipromina, fenelzina, furazolidona (un fármaco usado habitualmente para la diarrea). Tomar STRATTERA® con un IMAO podría causar serios efectos adversos o ser amenazante para la vida.
- Usted tiene una enfermedad ocular llamada glaucoma de ángulo estrecho.
- Usted es alérgico a STRATTERA® o a alguno de sus componentes.
El principio activo es atomoxetina y los excipientes son: dimeticona y almidón pregelatinizado.
Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, lauril sulfato de sodio, FD&C Azul N°2, óxido de hierro Amarillo sintético, dióxido de titanio, y tinta negra comestible (óxido de hierro negro).
- Usted tiene o ha tenido un raro tumor llamado feocromocitoma.

M3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

23/29

¿Qué debo decirle a mi doctor antes de tomar STRATTERA®?

STRATTERA® puede no ser adecuada para Usted o su hijo. Antes de comenzar tratamiento con STRATTERA® hable con su doctor antes de tomar STRATTERA® si usted:

- Tiene o ha tenido pensamientos suicidas.
- Tiene o tuvo problemas hepáticos. Usted podría necesitar una dosis menor.
- Tiene presión arterial alta. STRATTERA® puede aumentar la presión arterial.
- Tiene problemas serios con su corazón o un ritmo cardíaco irregular. STRATTERA® puede aumentar la frecuencia cardíaca (pulso)
- Tiene baja presión arterial. STRATTERA® puede causar mareo o desmayo en personas con baja presión arterial.

Hable con su doctor si usted está:

- Embarazada o planea estarlo.
- Amamantando: No sabemos si STRATTERA® puede transferirse a su leche materna.

¿Puede tomarse STRATTERA® con otras medicinas?

Informe a su médico sobre las medicinas que toma o planea tomar, incluyendo medicinas prescritas y no prescritas, suplementos dietarios y fitoterápicos. STRATTERA® y algunas medicinas pueden interactuar entre ellas y causar reacciones adversas serias. Su doctor decidirá si usted puede tomar STRATTERA® con sus otras medicinas.

Informe especialmente a su médico si Usted o su hijo están tomando:

- medicinas para el asma
- medicinas utilizadas para tratar depresión incluyendo los IMAOs.
- medicinas utilizadas para tratar la hipertensión arterial.
- antigripales o medicinas para tratar alergias que contengan descongestionantes.

Conozca las medicinas que Usted o su hijo están tomando. Mantenga la lista de sus medicinas a la mano para poder mostrársela a su médico o farmacéutico.

No comience a tomar una nueva medicina mientras esté tomando STRATTERA® sin consultarlo primero con su médico tratante.

V3

¿Cómo debo tomar STRATTERA®?

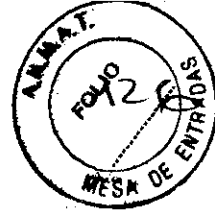
El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado para cada caso en particular.

- Tome siempre STRATTERA® siguiendo exactamente las indicaciones de su médico. STRATTERA® viene en diferentes concentraciones y presentaciones. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro. Su médico podría ajustar su dosis hasta que sea la correcta para Usted.
- No mastique, no aplaste ni abra las cápsulas. Trague las cápsulas de STRATTERA® enteras con agua u otros líquidos. Consulte a su médico si Usted o su hijo no pueden tragar la cápsula de STRATTERA® entera. Una medicina diferente podría ser recetada por su médico.
- Evite tocar una cápsula de STRATTERA® que esté rota. Lávese las manos y las superficies que pudieran haber tocado una cápsula rota. Si algo del polvo tocó sus ojos o los de su hijo, enjuáguelos con agua inmediatamente y contacte a su médico tratante.
- Usted puede tomar STRATTERA® con o sin las comidas.
- STRATTERA® se toma usualmente una o dos veces al día. Tomar STRATTERA® a la misma hora de cada día puede ayudarlo a recordar. Si Usted deja de tomar una dosis, tómela lo más pronto posible en el mismo día. Si Usted se olvida un día de STRATTERA®, no duplique su dosis al día siguiente, simplemente omita el día que perdió.
- De vez en cuando, su médico tratante puede suspender su tratamiento con STRATTERA® para evaluar sus síntomas para ADHD.
- Su médico tratante puede indicarle controles regulares de sangre, corazón y presión sanguínea mientras toma STRATTERA®. Los niños deben controlar su peso y talla frecuentemente mientras están tomando STRATTERA®. El tratamiento con STRATTERA® podría necesitar suspenderse si es que hubiera algún problema durante dichos controles.
- STRATTERA® está disponible en varias concentraciones o dosis: 10, 18, 25, 40 o 60 mg.
- Si toma más de su dosis prescrita de STRATTERA® llame a su médico o a la Central de Toxicología certificada inmediatamente o consiga un tratamiento de emergencia.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de STRATTERA®?

Los padres o tutores deben pensar en 4 cosas importantes cuando se receta STRATTERA® a su niño y/o adolescente:

1. Existe un riesgo de pensamientos suicidas.
2. Cómo se pueden prevenir dichos pensamientos o acciones suicidas.
3. Debe estar atento a ciertas señales si su hijo está tomando STRATTERA®
4. Existen beneficios y riesgos cuando se usa STRATTERA®



1. Existe el riesgo de pensamientos suicidas

A veces los niños y los adolescentes piensan en el suicidio, y muchos dicen que han intentado quitarse la vida.

Estudios clínicos realizados con STRATTERA® muestran que, en forma muy infrecuente, puede aumentar los pensamientos suicidas en niños y adolescentes tratados para el Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad. Se debe llamar en forma inmediata al médico si el niño o adolescente en tratamiento se muestra irritable, ansioso, triste o tiene otras alteraciones de la conducta.

En estudios clínicos realizados con STRATTERA® también se registraron casos de psicosis (pensamientos anormales o alucinaciones) y síntomas maniacos (humores anormales y extremos, necesidad notablemente reducida por dormir y/o pensamientos grandiosos). Si nota un aumento en la agresión o la hostilidad desde que comenzó a tomar este medicamento, Ud. debe llamar a su médico lo antes posible.

Un estudio grande combinó los resultados de 12 estudios diferentes de niños y adolescentes con ADHD. En estos estudios, los pacientes tomaron un placebo (píldora de azúcar) o STRATTERA® durante 6 a 18 semanas. Nadie se suicidó en estos estudios, pero algunos pacientes tuvieron pensamientos suicidas. Con el placebo, ningún paciente tuvo pensamientos suicidas. Con STRATTERA®, 4 de cada 1000 pacientes presentaron pensamientos suicidas.

Para algunos niños y adolescentes, los riesgos de pensamientos o conductas suicidas pueden ser especialmente altos. Estos incluyen a pacientes con:

- Enfermedad bipolar (a veces llamada enfermedad maniaca-depresiva)
- Antecedentes familiares de enfermedad bipolar
- Antecedentes personales o familiares de intentos de suicidio

Si se da cualquiera de estos aspectos, comuníquelos a su profesional de la salud antes de que su hijo tome STRATTERA®.

2. Cómo prevenir pensamientos y acciones suicidas

Para tratar de prevenir pensamientos y acciones suicidas en su hijo, escúchelo y hable con él acerca de sus pensamientos y sentimientos, y preste mucha atención a los cambios en su estado de ánimo o en sus acciones, especialmente si los cambios ocurren repentinamente. Otras personas importantes en la vida de su hijo pueden ayudar prestando atención también (por ejemplo, hermanos, maestros y otras personas importantes). La Sección 3 menciona los cambios que deben notarse.

Cuando se empieza a tomar STRATTERA® o cuando se cambia la dosis, preste mucha atención a su hijo.

Después de empezar con STRATTERA®, su hijo debe ver a su profesional de la salud.

Debe llamar al profesional de la salud de su hijo entre visitas si es necesario.

3. Debe estar atento a ciertas señales si su hijo está tomando STRATTERA®

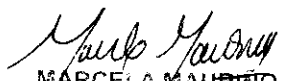
Póngase en contacto con el profesional de la salud de su hijo enseguida si éste presenta cualquiera de las siguientes señales por primera vez o si empeoran, o le preocupan a usted, a su hijo o al maestro de su hijo:

- Pensamientos acerca del suicidio o de la muerte
- Intentos de suicidio
- Depresión nueva o peor

W3

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APLICADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

26/29

- Ansiedad nueva o peor
- Sentirse muy agitado o inquieto
- Ataques de pánico
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Irritabilidad nueva o peor
- Agresividad, enojo o violencia
- Seguir impulsos peligrosos
- Aumento extremo de actividad y del habla
- Otros cambios insólitos en la conducta

4. Existen beneficios y riesgos cuando se usa STRATTERA®

STRATTERA® es un medicamento no estimulante que se utiliza para tratar el Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad (sus siglas en Inglés ADHD). En algunos niños y adolescentes que participaron en ensayos clínicos, el tratamiento con STRATTERA® aumentó los pensamientos suicidas. Es importante hablar de todos los riesgos del tratamiento del ADHD, así como los riesgos de no tratarlo. Al igual que con todos los tratamientos de ADHD, usted debe hablar con su profesional de la salud acerca de los posibles beneficios y riesgos de STRATTERA®.

STRATTERA® puede producir daño hepático. Contacte al médico tratante en forma inmediata si aparecen los síntomas siguientes: picazón (prurito), orina oscura, piel u ojos amarillos (ictericia), dolor de estómago o síntomas parecidos a una gripe.

Aunque es poco frecuente, es posible que padezca erecciones prolongadas y ocasionalmente dolorosas (priapismo) después de tomar STRATTERA®. Si usted presenta una erección que se mantiene durante más de 4 horas, debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico. Debido al potencial de daño duradero, incluyendo la potencial incapacidad para tener erecciones, el priapismo debe ser evaluado por un médico en forma inmediata.

¿Cuáles son los efectos adversos comunes de STRATTERA®?

Otros efectos adversos serios incluyen:

- Reacciones alérgicas serias. Contacte a su médico tratante si Usted tiene problemas para respirar, manifiesta hinchazón o urticaria o experimenta otras reacciones alérgicas.
- Retardo en el crecimiento (talla y peso) en niños.
- Problemas urinarios pasajeros que incluyen:
 - problemas al comenzar o para mantener un flujo urinario
 - no se puede dejar la vejiga totalmente vacía.

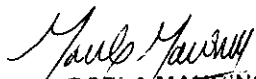
Los efectos adversos más comunes de STRATTERA® observados en adolescentes y niños mayores a 6 años son:

- Dispepsia
- Poco apetito
- Nauseas o vómitos
- Mareo



CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC, SUC ARGENTINA

27/29

- Cansancio
- Cambios de humor

Los efectos adversos de STRATTERA® más comunes presentados en adultos son:

- Constipación
- Boca seca
- Náuseas
- Disminución del apetito
- Mareo
- Problemas al dormir
- Efectos secundarios sexuales
- Problemas al orinar
- Dolores menstruales

Otra información para niños, adolescentes y adultos:

- Erecciones prolongadas (priapismo) han raramente ocurrido durante el tratamiento con STRATTERA®. Si Usted tiene una erección que dura más de 4 horas busque ayuda médica rápidamente. Debido al potencial de daño duradero (incluyendo la potencial incapacidad para tener erecciones) que podría causar, el priapismo debe ser evaluado por un médico en forma inmediata.
- STRATTERA® puede afectar su habilidad, o la de su hijo, para manejar u operar maquinaria pesada. Sea cuidadoso hasta que sepa como STRATTERA® lo afecta a Usted o a su hijo.
- Consulte a su médico tratante si Usted o su hijo tiene efectos adversos molestos o que no desaparecen.

Esta no es una lista completa de efectos secundarios. Hable con su doctor si usted desarrolla síntomas que lo preocupan.

Consejo general sobre STRATTERA®

STRATTERA® no ha sido estudiado en niños menores de 6 años de edad.

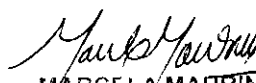
No utilice STRATTERA® para una condición para la cual no fue prescrita. No recomiende o dé STRATTERA® a otras personas, aunque estas tengan los mismos síntomas que usted tiene.

Este prospecto resume la información más importante sobre STRATTERA®. Si usted quisiera más información, hable con su médico. Usted puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre STRATTERA® que está escrita para profesionales de la salud.




ROMINA LAURINO
APROBADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC.
SUC ARGENTINA

CDS30SEP10
v4.0 (03MAY11)


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC ARGENTINA

28/29

¿Cuáles son los componentes de STRATTERA®?

Principio activo: atomoxetina.

Excipientes: almidón pregelatinizado y dimeticona,

Las cápsulas de gelatina contienen, además de ésta, lauril sulfato de sodio, colorante FD&C Azul N°2, óxido de hierro Amarillo sintético, dióxido de titanio, y tinta negra comestible (óxido de hierro negro).

Conserve STRATTERA® en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA



MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA