



**The Ottawa  
Hospital** | **L'Hôpital  
d'Ottawa**

**Drug Information Services/Service d'information pharmacothérapeutique**

*General Campus Général Civic Campus Civic*

501 chemin Smyth Road

Ottawa, Ontario K1H 8L6

613-737-8347 / 1-800-267-4707

1053 av. Carling Ave.,

Ottawa, Ontario K1Y 4E9

613-798-5555 ext. 16683

Ottawa Valley Regional Drug Information Service  
Service d'information pharmaco-thérapeutique de l'Outaouais



# DRUG EVALUATION

[www.asksam.com/ovrdis/](http://www.asksam.com/ovrdis/)

Date: May 2005

## SUMMARY ON ATOMOXETINE

**PROPRIETARY NAME** Strattera™ by Eli Lilly Canada Inc.

**THERAPEUTIC CLASSIFICATION** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) treatment

**APPROVED INDICATIONS** – Treatment of ADHD in adults, adolescents and children ( $\geq 6$  yrs).<sup>1</sup>

**PHARMACOLOGY/PHARMACOKINETICS** – Atomoxetine is a selective norepinephrine reuptake inhibitor. Increased noradrenergic transmission in cortical areas is theorized to be the mechanism by which atomoxetine is efficacious in ADHD. After oral dosing, atomoxetine reaches peak plasma levels after 1.8 hours in children and one to 1.5 hours in adults, and is highly protein bound (98%). It is metabolized to an active metabolite (4-hydroxyatomoxetine) by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). The half-lives of atomoxetine and 4-hydroxyatomoxetine are 5.2 and six to eight hours in normal CYP2D6 metabolizers and 21.6 and 34 to 40 hours in poor metabolizers, respectively. Atomoxetine is excreted primarily as the metabolite in the urine (80%) and feces (17%), and minimally as unchanged drug (3%).<sup>1</sup>

**CLINICAL TRIALS** – Atomoxetine use in adults with ADHD was evaluated in two identical, placebo-controlled, double-blind, 10-week trials.<sup>2</sup> Subjects (n=536) were randomized to placebo or atomoxetine at a daily dose of 60 mg (bid dosing) which was increased to 90 mg after two weeks and finally to 120 mg after four weeks. The primary endpoint was the sum of the Inattention and Hyperactivity/Impulsivity subscales of the investigator-rated CAARS (Conners' Adult Attention Rating Scale). Each of the 18 items of these subscales corresponds to one of the 18 DSM-IV symptoms for ADHD. In both studies, atomoxetine was superior to placebo in reducing ADHD symptoms as assessed by the primary outcome measures ( $p < 0.01$ ). Atomoxetine was also associated with significant improvement in secondary endpoints, which included CAARS self-reports ( $p < 0.008$ ), the Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDSS) ( $p = 0.041$ ) and the Clinician Global Impression of Severity Scale (CGI-S) ( $p < 0.01$ ).

Efficacy and safety of atomoxetine was evaluated in 416 children and adolescents (6 to 15 years) with ADHD in a 12-month study (3-month open-label phase and 9-month randomized, double-blind, placebo-controlled phase).<sup>3</sup> The target dose for atomoxetine was 1.2 mg/kg/day (bid dosing) with a maximum of 1.8 mg/kg/day (actual mean dose 1.56 mg/kg/day). The primary endpoint was an investigator-administered version of the ADHD Rating Scale IV (ADHD RS). Secondary endpoints included the CGI-S and the Child Health Questionnaire (CHQ). An ADHD relapse (focus of the 9-month phase) was defined as symptom return to 90 percent or greater from baseline ADHD RS and an increase in CGI-S of at least two points.

Atomoxetine use was associated with better outcomes as measured by the ADHD RS ( $p < 0.001$ ), CGI-S ( $p = 0.003$ ) and CHQ ( $p = 0.016$ ). Significantly fewer children in the atomoxetine group had a relapse of ADHD (i.e., 22.3 vs 37.9%,  $p < 0.02$ ). The mean time to relapse was substantially longer with atomoxetine (i.e., 217.7 vs. 146.1 days,  $p < 0.001$ ).

**REACTIONS/INTERACTIONS** – Adverse events that were reported more frequently with atomoxetine than placebo in children and adolescents included abdominal pain, dyspepsia, nausea, vomiting, fatigue, weight loss, anorexia, decreased appetite, dizziness, headache, somnolence, irritability, mood swings, rhinorrhea, and rash. In adults, the most frequent adverse events with atomoxetine were anticholinergic in nature (e.g., dry mouth, constipation, urinary retention/hesitancy). Concurrent use of monoamine oxidase inhibitors is contraindicated. Caution is recommended when atomoxetine is administered with drugs that affect the adrenergic system (e.g., salbutamol, desipramine).<sup>1</sup>

**DOSING** – The recommended starting dose, in children weighing 20 to 70 kg, is approximately 0.5 mg/kg/day for 10 days, then 0.8 mg/kg/day for 10 days, followed by a maintenance dose of 1.2 mg/kg/day (range 0.9 to 1.3 mg/kg/day) with a maximal dose of 1.4 mg/kg/day. In adults and adolescents ( $\geq 70$  kg), the starting dose is 40 mg/day for 10 days, then 60 mg/day for 10 days, followed by a maintenance dose of 80 mg/day (maximum 100 mg/day). Atomoxetine doses should be reduced to 50 percent if the patient has moderate hepatic impairment and to 25 percent for severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C, respectively). If the patient is taking a potent CYP2D6 inhibitor (e.g., quinidine, paroxetine, fluoxetine), atomoxetine should be initiated at the usual starting dose and only increased to the next dose if symptoms fail to improve and the current dose is well tolerated. Atomoxetine is available in 10, 18, 25, 40, and 60 mg capsules in blister packs of 28.<sup>1</sup>

**COMPARATIVE COST** –

<u>Agent</u>	<u>Dosage regimen</u>	<u>Cost for 30 days</u>
Atomoxetine*	25-60 mg (80 mg) daily	\$ 119.40
Methylphenidate	20-60 mg daily, divided	\$ 14.40-45.30
Concerta	18- 54 mg daily	\$ 59.40-96.00
Dextroamphetamine	2.5-40 mg daily, divided	\$ 4.50-51.59

\* based on 1.2 mg/kg/day for weight range of 21 to 50 kg (80 mg daily is adult maintenance dose)

**PLACE IN THERAPY** – Atomoxetine is a new agent with a novel mechanism of action for the treatment of ADHD. Atomoxetine was shown to provide similar results to methylphenidate in one small open-label trial (not discussed here); however, further research is needed that directly compares atomoxetine to the stimulants in larger, well controlled trials to better define its place in therapy.<sup>4</sup> Atomoxetine can be used in patients who have not responded to or cannot tolerate the stimulants.

Prepared by: Denis Bélanger, B.Sc.Pharm.  
Drug Information Specialist

Reviewed by: Dina MacLeod, B.Sc.Pharm.  
Mirella Giudice, B.Sc.Pharm.

**REFERENCES** –1) Product Monograph of Strattera™ (atomoxetine hydrochloride). Eli Lilly Canada Inc., Toronto, ON, December 22, 2004. 2) Michelson D, et al. Biol Psychiatry 2003;112:20. 3) Michelson D, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43(7):896-904. 4) Kratochvil CJ, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41(7):776-84.



**The Ottawa  
Hospital** | **L'Hôpital  
d'Ottawa**

**Drug Information Services/Service d'information pharmacothérapeutique**

*General Campus Général Civic Campus Civic*

501 chemin Smyth Road 1053 av. Carling Ave.,  
Ottawa, Ontario K1H 8L6 Ottawa, Ontario K1Y 4E9  
613-737-8347 / 1-800-267-4707 613-798-5555 ext. 16683

Ottawa Valley Regional Drug Information Service  
Service d'information pharmaco-thérapeutique de l'Outaouais



# ÉVALUATION D'UN MÉDICAMENT

www.asksam.com/ovrdis/

Date: Mai 2005

## RÉSUMÉ SUR L'ATOMOXÉTINE

### NOM COMMERCIAL

Strattera<sup>MC</sup> de Eli Lilly Canada Inc.

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Traitement du trouble de déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH)

**INDICATIONS APPROUVÉES** – Pour traiter le TDAH chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé d'au moins 6 ans.<sup>1</sup>

**PHARMACOLOGIE/PHARMACOCINÉTIQUE** – L'atomoxétine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la norépinéphrine. En théorie, une transmission noradrénergique accrue dans la région corticale permettrait d'expliquer l'efficacité de l'atomoxétine dans le TDAH. Après une administration orale, l'atomoxétine – qui se lie étroitement aux protéines (98%) – atteint une concentration plasmatique maximale après 1,8 heure chez l'enfant et de 1 à 1,5 heure chez l'adulte. Elle est métabolisée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) en un métabolite actif (4-hydroxyatomoxétine). Les demi-vies de l'atomoxétine et de la 4-hydroxyatomoxétine sont de 5,2 et de 6 à 8 heures chez les personnes dont le métabolisme par le CYP2D6 est normal et de 21,6 et de 34 à 40 heures chez celles dont le métabolisme est déficient, respectivement. L'atomoxétine est excrétée principalement sous forme de métabolite dans l'urine (80%) et les fèces (17%), et très peu sous forme inchangée (3%).<sup>1</sup>

**SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES** – L'emploi de l'atomoxétine chez l'adulte atteint de TDAH a été évalué dans le cadre de deux essais identiques, à double insu et contre placebo, d'une durée de 10 semaines.<sup>2</sup> Les sujets (n=536) ont été répartis au hasard au placebo ou à l'atomoxétine à une dose quotidienne de 60 mg (posologie deux fois par jour) qui a été augmentée à 90 mg après deux semaines et finalement à 120 mg après quatre semaines. Le principal paramètre d'évaluation était la somme des sous-échelles d'inattention et d'hyperactivité ou impulsivité du test CAARS (*Conners' Adult Attention Rating Scale*) évalué par le chercheur. Chacun des 18 items de ces sous-échelles correspond à l'un des 18 symptômes du TDAH décrits dans le DSM-IV. Dans le cadre des deux études, l'atomoxétine a mieux réussi que le placebo à atténuer les symptômes de TDAH selon les résultats du principal paramètre d'évaluation (p<0,01). L'atomoxétine a aussi été associée à une amélioration significative des résultats des paramètres d'évaluation secondaires, comprenant les autoévaluations CAARS (p<0,008), le WRAADDS (*Wender-Reimberr Adult Attention Deficit Disorder Scale*) (p=0,041) et l'échelle de gravité selon l'impression globale du clinicien (CGI-S) (p<0,01).

L'efficacité et l'innocuité de l'atomoxétine ont été évaluées chez 416 enfants et adolescents (de 6 à 15 ans) atteints de TDAH lors d'une étude de 12 mois (phase ouverte de 3 mois et phase randomisée, à double insu et contre placebo de 9 mois).<sup>3</sup> La dose cible d'atomoxétine était de 1,2 mg/kg/jour (posologie bid) et la dose maximale était de 1,8 mg/kg/jour (dose moyenne actuelle de 1,56 mg/kg/jour). Le principal paramètre d'évaluation était mesuré à l'aide de l'échelle d'évaluation IV du TDAH (TDAH RS) effectuée par le chercheur. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les résultats au CGI-S et au questionnaire sur la santé de l'enfant (CHQ).

Une rechute (sur laquelle portait la phase de 9 mois) était définie comme le retour des symptômes de TDAH à un niveau de 90 pour cent ou plus des valeurs initiales du TDAH RS et une augmentation de la cote à l'échelle CGI-S d'au moins deux points. L'atomoxétine a été associée aux meilleurs résultats, tels que mesurés par le TDAH RS ( $p < 0,001$ ), le CGI-S ( $p = 0,003$ ) et le CHQ ( $p = 0,016$ ). Nettement moins d'enfants du groupe atomoxétine ont eu une rechute (c.-à-d. 22,3 c.37,9%,  $p < 0,02$ ). Le délai moyen de rechute était nettement plus long sous atomoxétine (c.-à-d. 217,7 c. 146,1 jours,  $p < 0,001$ ).

**RÉACTIONS/INTERACTIONS** – Les effets indésirables signalés plus souvent sous atomoxétine que sous placebo par les enfants et les adolescents comprenaient douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, vomissements, fatigue, perte de poids, anorexie, diminution de l'appétit, étourdissements, céphalées, somnolence, irritabilité, sautes d'humeur, rhinorrhée et rash. Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la prise d'atomoxétine étaient de nature anticholinergique (p.ex. sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire/retard mictionnel). L'emploi concomitant d'inhibiteurs de la monoamine oxydase est contre-indiqué. La prudence est de mise lorsqu'on administre de l'atomoxétine avec des médicaments qui affectent le système adrénergique (p. ex. salbutamol, désipramine).<sup>1</sup>

**POSOLOGIE** – La dose de départ recommandée chez l'enfant pesant de 20 à 70 kg est d'environ 0,5 mg/kg/jour pendant 10 jours, puis de 0,8 mg/kg/jour pendant 10 jours, suivie d'une dose d'entretien de 1,2 mg/kg/jour (plage de 0,9 à 1,3 mg/kg/jour) avec une dose maximale de 1,4 mg/kg/jour. Chez l'adulte ou l'adolescent ( $\geq 70$  kg), la dose de départ est de 40 mg/jour pendant 10 jours, puis de 60 mg/jour pendant 10 jours, suivie d'une dose d'entretien de 80 mg/jour (maximum 100 mg/jour). On doit diviser les doses d'atomoxétine par deux en présence d'atteinte hépatique modérée et par quatre en présence d'insuffisance hépatique grave (Classe Child-Pugh B et C, respectivement). Si le patient prend un inhibiteur puissant du CYP2D6 (p. ex. quinidine, paroxétine, fluoxétine), on doit instaurer l'atomoxétine à la dose de départ habituelle, mais ne passer à la dose suivante que si les symptômes ne s'améliorent pas et que la dose courante est bien tolérée. L'atomoxétine est offerte en capsules de 10, 18, 25, 40 et 60 mg et se présente en plaquettes alévolées de 28.<sup>1</sup>

**COMPARAISON DES COÛTS** –

<u>Agent</u>	<u>Posologie</u>	<u>Coût pour 30 jours</u>
Atomoxétine*	25-60 mg (80 mg) par jour	119,40 \$
Méthylphénidate	20-60 mg par jour, divisés	14,40-45,30 \$
Concerta	18-54 mg par jour	59,40-96,00 \$
Dextroamphétamine	2,5-40 mg par jour, divisés	4,50-51,59 \$

\* calculée à 1,2 mg/kg/jour pour des poids allant de 21 à 50 kg (dose d'entretien chez l'adulte : 80 mg par jour)

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE** – L'atomoxétine est un nouvel agent doté d'un mécanisme d'action inédit pour le traitement du TDAH. L'atomoxétine a entraîné des résultats semblables à ceux du méthylphénidate dans un petit essai ouvert (qui n'a pas été abordé ici); cependant, d'autres recherches doivent comparer directement l'atomoxétine aux stimulants dans des essais plus vastes et bien contrôlés afin de mieux cerner sa place dans l'arsenal thérapeutique.<sup>4</sup> L'atomoxétine peut être prescrite aux patients qui n'ont pas répondu aux stimulants ou qui ne peuvent les tolérer.

Préparé par: Denis Bélanger, B.Sc.Pharm. Révisé par: Dina MacLeod, B.Sc.Pharm.  
Spécialiste en information pharmacothérapeutique Mirella Giudice, B.Sc.Pharm.

**RÉFÉRENCES** – 1) Monographie de Strattera<sup>MC</sup> (chlorhydrate d'atomoxétine). Eli Lilly Canada Inc., Toronto, ON, 22 décembre 2004. 2) Michelson D, et al. Biol Psychiatry 2003; 112-20. 3) Michelson D, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43(7):896-904. 4) Kratochvil CJ, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41(7):776-84.

sdp\869