

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atomoxetin Zentiva 10 mg, gélule
Atomoxetin Zentiva 18 mg, gélule
Atomoxetin Zentiva 25 mg, gélule
Atomoxetin Zentiva 40 mg, gélule
Atomoxetin Zentiva 60 mg, gélule
Atomoxetin Zentiva 80 mg, gélule
Atomoxetin Zentiva 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient l'équivalent de 10 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.
Chaque gélule contient l'équivalent de 18 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.
Chaque gélule contient l'équivalent de 25 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.
Chaque gélule contient l'équivalent de 40 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.
Chaque gélule contient l'équivalent de 60 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.
Chaque gélule contient l'équivalent de 80 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.
Chaque gélule contient l'équivalent de 100 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Atomoxetin Zentiva 10 mg : gélule blanche, de taille 4, portant la mention « 10 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

Atomoxetin Zentiva 18 mg : gélule jaune clair et blanche, de taille 4, portant la mention « 18 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

Atomoxetin Zentiva 25 mg : gélule blanche et bleue, de taille 4, portant la mention « 25 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

Atomoxetin Zentiva 40 mg : gélule bleue, de taille 3, portant la mention « 40 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

Atomoxetin Zentiva 60 mg : gélule bleue et jaune clair, de taille 1, portant la mention « 60 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

Atomoxetin Zentiva 80 mg : gélule jaune et blanche, de taille 1, portant la mention « 80 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

Atomoxetin Zentiva 100 mg : gélule jaune, de taille 0, portant la mention « 100 » imprimée à l'encre noire, contenant une poudre blanche à blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atomoxetin Zentiva est indiqué dans le traitement du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans ou plus, chez l'adolescent et chez l'adulte dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur.

Chez l'adulte, il convient de confirmer que des symptômes de TDAH préexistaient dans l'enfance. Une vérification auprès d'une tierce personne est souhaitable, et l'Atomoxetin Zentiva ne doit pas être instauré si des symptômes de TDAH dans l'enfance ne sont pas avérés. Le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes évocateurs d'un TDAH. Sur la base du jugement clinique du praticien traitant, les symptômes du TDAH doivent être au moins modérés, caractérisés par une atteinte fonctionnelle au moins modérée de deux sphères ou plus (par exemple, dans le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel) et affecter ainsi différents aspects de la vie.

Informations complémentaires pour le bon usage du médicament

Une prise en charge thérapeutique globale comporte généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Elle vise à stabiliser des patients présentant des troubles du comportement dont les antécédents peuvent inclure les symptômes chroniques suivants : capacité d'attention réduite, distractibilité, labilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée à sévère, symptômes neurologiques mineurs et EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent ou non être altérées. Un traitement médicamenteux n'est pas indiqué chez tous les patients présentant ce trouble, et la décision de recourir à ce médicament doit être basée sur une évaluation approfondie de la sévérité des symptômes et de l'atteinte fonctionnelle observée chez le patient, en tenant compte de son âge et de la persistance de ses symptômes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne totale d'Atomoxetin Zentiva peut être prise en une seule fois, le matin. Chez les patients ne présentant pas une réponse clinique satisfaisante avec une prise quotidienne unique, en termes de tolérance (nausées ou somnolence, par exemple) ou d'efficacité, il peut être préférable de répartir l'administration en deux prises équivalentes, une le matin et une en fin d'après-midi ou en début de soirée.

Population pédiatrique

Posologie chez les patients pédiatriques d'un poids corporel inférieur ou égal à 70 kg

Il convient de commencer le traitement par Atomoxetin Zentiva à une dose quotidienne totale d'environ 0,5 mg/kg. Cette dose initiale doit être maintenue pendant au minimum 7 jours avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose d'entretien recommandée est d'environ 1,2 mg/kg/jour (à adapter au poids du patient et au dosage en atomoxétine des gélules disponibles). Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour. La sécurité d'une prise unique supérieure à 1,8 mg/kg/jour et de doses quotidiennes totales supérieures à 1,8 mg/kg n'a pas été étudiée de manière systématique. Dans certains cas, le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte.

Posologie chez les patients pédiatriques d'un poids corporel supérieur à 70 kg

Il convient de commencer le traitement par Atomoxetin Zentiva à une dose quotidienne totale d'environ 40 mg. Cette dose initiale doit être maintenue pendant au minimum 7 jours avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose d'entretien recommandée est de 80 mg par jour. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 80 mg (voir rubrique 5.1). La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg. La sécurité d'une prise unique supérieure à 120 mg et de doses quotidiennes totales supérieures à 150 mg n'a pas été évaluée de manière systématique.

Adultes

Il convient de commencer le traitement par Atomoxetin Zentiva à une dose quotidienne totale d'environ 40 mg. Cette dose initiale doit être maintenue pendant au minimum 7 jours avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose d'entretien recommandée est de 80 à 100 mg par jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg. La sécurité d'une prise unique supérieure à 120 mg et de doses quotidiennes totales supérieures à 150 mg n'a pas été évaluée de manière systématique.

Informations complémentaires pour le bon usage du médicament

Évaluation avant le début du traitement :

Avant de prescrire le traitement, il convient de recueillir les antécédents médicaux et d'établir un bilan initial de l'état cardiovasculaire du patient, comprenant notamment la pression artérielle et la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance au cours du traitement :

L'état cardiovasculaire doit être régulièrement surveillé ; la pression artérielle et la fréquence cardiaque seront enregistrées après chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois. Chez le patient pédiatrique, il est recommandé d'utiliser une représentation graphique. Chez l'adulte, il convient de respecter les directives en vigueur concernant l'hypertension (voir rubrique 4.4).

Arrêt du traitement :

Les études cliniques n'ont mis en évidence aucun symptôme évocateur de sevrage. En cas d'événement indésirable significatif, l'atomoxétine peut être arrêtée immédiatement ; elle peut aussi être arrêtée par diminution progressive pendant une période appropriée.

Le traitement par Atomoxetin Zentiva ne doit pas être poursuivi indéfiniment. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée après un an, en particulier si la réponse du patient est stable et satisfaisante.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B), les doses initiales et les doses cibles visées doivent être réduites à 50 % de leur valeur habituelle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), les doses initiales et les doses cibles visées doivent être réduites à 25 % de leur valeur habituelle (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la biodisponibilité de l'atomoxétine était augmentée d'environ 65 % comparativement aux patients sains. Toutefois, aucune différence n'a été observée lorsque cette biodisponibilité était calculée sur la base de la dose exprimée en mg/kg. Ainsi, Atomoxetin Zentiva peut être utilisé aux doses habituelles chez les patients atteints de TDAH présentant une affection rénale au stade terminal ou une insuffisance rénale moins sévère. L'atomoxétine est susceptible d'aggraver l'hypertension artérielle préexistante chez les patients atteints d'affection rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2).

Patients métaboliseurs lents

Environ 7 % des patients de type caucasien, les « métaboliseurs lents » du CYP2D6, présentent un génotype correspondant à une enzyme CYP2D6 non fonctionnelle. Les patients présentant ce génotype

montrent un taux d'atomoxétine plusieurs fois supérieur à celui des patients chez qui l'enzyme est fonctionnelle.

Les métaboliseurs lents présentent donc un risque accru d'effets indésirables (voir rubriques 4.8 et 5.2). Chez les patients présentant un génotype de métaboliseur lent avéré, une dose initiale plus faible et une augmentation de dose plus lente sont à envisager.

Patients âgés

L'utilisation de l'atomoxétine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'a pas été étudiée de manière systématique.

Enfants de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité d'Atomoxetin Zentiva chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Atomoxetin Zentiva ne doit donc pas être utilisé dans cette population (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale. Atomoxetin Zentiva peut être pris au moment ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Le traitement par IMAO doit avoir été arrêté depuis au moins 2 semaines avant de commencer le traitement par atomoxétine. Un traitement par IMAO ne doit pas être instauré dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'atomoxétine.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un glaucome à angle fermé car, dans les études cliniques, l'utilisation de l'atomoxétine a été associée à une incidence accrue de mydriase.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire grave (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – Effets cardiovasculaires). Sont notamment considérées comme des maladies cardiovasculaires graves les affections suivantes : hypertension grave, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante, angine de poitrine, malformation cardiaque congénitale hémodynamiquement significative, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies potentiellement mortelles et troubles des canaux ioniques (maladies causées par une altération du fonctionnement des canaux ioniques).

Sont considérées comme des maladies cérébrovasculaires graves les affections suivantes : anévrisme cérébral, accident vasculaire cérébral.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un phéochromocytome ou des antécédents de phéochromocytome (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – Effets cardiovasculaires).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comportement suicidaire

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et pensées suicidaires) ont été rapportés chez des patients traités par atomoxétine. Dans des essais cliniques conduits en double aveugle, des comportements de type suicidaire ont été observés de manière peu fréquente mais se sont produits plus fréquemment chez les enfants et les adolescents traités par atomoxétine que chez ceux recevant un placebo, groupe dans lequel aucun événement de ce type n'est survenu. Dans des essais cliniques conduits en double aveugle chez l'adulte, aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par

atomoxétine et le groupe traité par placebo en ce qui concernait la fréquence des comportements de type suicidaire. Chez les patients traités pour un TDAH, la survenue ou l'aggravation de comportements de type suicidaire doivent être étroitement surveillées.

Mort subite et anomalies cardiaques préexistantes

Des cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant une anomalie cardiaque structurelle qui avaient pris l'atomoxétine conformément à la posologie normale. Bien que certaines anomalies cardiaques structurelles graves constituent en elles-mêmes un facteur de risque accru de mort subite, l'atomoxétine ne doit être utilisée qu'avec prudence chez les patients présentant une anomalie cardiaque structurelle grave avérée, après consultation d'un cardiologue.

Effets cardiovasculaires

L'atomoxétine peut avoir des effets sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle. La plupart des patients prenant l'atomoxétine présentent une augmentation modérée de la fréquence cardiaque (en moyenne, < 10 battements/min) et/ou une augmentation de la pression artérielle (en moyenne, < 5 mmHg) (voir rubrique 4.8).

Toutefois, les données combinées issues d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés dans le TDAH montrent qu'environ 8 à 12 % de la population pédiatrique et 6 à 10 % des adultes présentent une variation plus marquée de la fréquence cardiaque (20 battements/min ou plus) et de la pression artérielle (15 à 20 mmHg ou plus). L'analyse des données issues d'études cliniques a montré que chez environ 15 à 26 % de la population pédiatrique et 27 à 32 % des adultes ayant présenté de telles variations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque pendant le traitement par atomoxétine, l'élévation était persistante ou croissante. Des variations à long terme et persistantes de la pression artérielle peuvent éventuellement entraîner des effets cliniques tels qu'une hypertrophie myocardique.

Au vu de ces résultats, il convient que les patients devant être traités par atomoxétine fassent préalablement l'objet d'un examen attentif des antécédents médicaux ainsi que d'un examen physique évaluant l'existence d'une éventuelle maladie cardiaque. Si ces examens initiaux suggèrent la présence ou des antécédents d'une telle maladie, une évaluation plus approfondie doit être réalisée par un cardiologue.

Il est recommandé de mesurer et de consigner la fréquence cardiaque et la pression artérielle avant le traitement et pendant le traitement, à chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois, afin de détecter toute élévation cliniquement significative. Chez le patient pédiatrique, il est recommandé d'utiliser une représentation graphique. Chez l'adulte, il convient de respecter les directives en vigueur concernant l'hypertension

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves (voir rubrique 4.3. Contre-indications – Maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves). L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une affection sous-jacente susceptible d'être aggravée par une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle, tels que les patients hypertendus, tachycardes ou atteints d'une affection cardiovasculaire ou cérébrovasculaire.

Les patients qui présentent des palpitations, des douleurs thoraciques à l'effort, des syncopes inexpliquées, une dyspnée ou d'autres symptômes suggérant une maladie cardiaque pendant le traitement par atomoxétine doivent immédiatement consulter un cardiologue.

En outre, l'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou acquis, ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Des cas d'hypotension orthostatique ont également été rapportés. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypotension ou des troubles associés à une variation rapide de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle.

Effets cérébrovasculaires

Après le début du traitement par atomoxétine, les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires de maladie cérébrovasculaire (tels qu'une maladie cardiovasculaire avérée ou un traitement augmentant la pression artérielle) doivent être examinés à chaque visite pour surveiller l'apparition de symptômes neurologiques.

Effets hépatiques

De très rares cas d'atteinte hépatique se manifestant par une élévation des enzymes hépatiques et par une hyperbilirubinémie associée à un ictère ont été spontanément rapportés. De même, de très rares cas d'atteinte hépatique grave, y compris d'insuffisance hépatique aiguë, ont été rapportés.

L'atomoxétine doit être arrêtée chez les patients qui présentent un ictère ou chez lesquels les analyses biologiques révèlent une atteinte hépatique. Le traitement ne doit alors pas être repris.

Symptômes psychotiques ou maniaques

L'atomoxétine prise conformément à la posologie normale peut provoquer des symptômes psychotiques ou maniaques liés au traitement, tels que des hallucinations, des symptômes délirants, une manie ou une agitation, chez des patients sans antécédents de troubles psychotiques ou maniaques. Si ces symptômes apparaissent, l'atomoxétine doit en être considérée comme une cause possible et l'arrêt du traitement doit être envisagé. La possibilité que l'atomoxétine aggrave des symptômes psychotiques ou maniaques préexistants ne peut être exclue.

Comportement agressif, hostilité ou labilité émotionnelle

Dans les essais cliniques, une hostilité (se manifestant principalement par une agressivité, un comportement d'opposition et une colère) a été plus fréquemment observée chez les patients traités par atomoxétine que chez ceux recevant un placebo, dans la population pédiatrique comme chez l'adulte. Dans les études cliniques, une labilité émotionnelle a été observée plus fréquemment chez les enfants traités par atomoxétine que chez ceux recevant un placebo. L'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif, d'une hostilité ou d'une labilité émotionnelle sont à surveiller étroitement chez les patients.

Des cas graves ont été signalés chez des patients pédiatriques, notamment des cas d'agression physique, de comportement menaçant et d'idées de nuire à autrui. Il convient d'informer les familles et les soignants des patients pédiatriques traités par l'atomoxétine qu'ils doivent immédiatement alerter un professionnel de santé s'ils constatent des changements significatifs dans l'humeur ou le comportement du patient, en particulier après le début du traitement ou une modification de la posologie. Les médecins doivent évaluer la nécessité d'ajuster la posologie ou d'interrompre le traitement chez les patients présentant des changements de comportement.

Réactions allergiques possibles

Quoique peu fréquentes, des réactions allergiques, notamment des cas de réaction anaphylactique, de rash cutané, d'œdème angioneurotique et d'urticaire, ont été rapportées chez des patients ayant pris l'atomoxétine.

Convulsions

Le traitement par atomoxétine expose le patient à un risque potentiel de convulsions. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions. Si des convulsions surviennent ou si la fréquence des convulsions augmente sans autre cause apparente, l'arrêt du traitement par atomoxétine doit être envisagé.

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés à la suite de l'utilisation concomitante de l'atomoxétine avec d'autres médicaments sérotoninergiques (par exemple, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], d'autres IRSN, des triptans, des opioïdes et des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques). Si l'utilisation concomitante de l'atomoxétine avec un médicament sérotoninergique est justifiée, une détection rapide des symptômes du syndrome sérotoninergique est importante. Ces symptômes peuvent inclure des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastrointestinaux.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, une réduction de la dose ou une interruption du traitement doivent être envisagées en fonction de la sévérité des symptômes.

Croissance et développement

Dans la population pédiatrique, la croissance et le développement doivent être surveillés pendant le traitement par atomoxétine. En cas de traitement prolongé dans cette population, une réduction de la dose ou l'interruption du traitement doit être envisagée si le patient ne présente pas une croissance ou une prise de poids satisfaisante.

Les données cliniques ne montrent pas d'effet délétère sur le développement cognitif ou la maturation sexuelle. Cependant, les données à long terme disponibles sont limitées. Les patients nécessitant un traitement prolongé doivent donc être soigneusement surveillés.

Apparition ou aggravation d'une dépression, d'une anxiété ou de tics associés

Dans une étude contrôlée menée chez des patients pédiatriques atteints de TDAH et de tics moteurs chroniques comorbides ou du syndrome de Gilles de La Tourette, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de leurs symptômes de tics comparativement aux patients recevant un placebo. Dans une étude contrôlée menée auprès d'adolescents atteints de TDAH et d'un trouble dépressif comorbide, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de la dépression comparativement aux patients recevant un placebo. Dans deux études contrôlées, l'une dans la population pédiatrique et l'autre chez l'adulte, menées chez des patients atteints de TDAH et d'un trouble anxieux comorbide, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de leur trouble anxieux comparativement aux patients recevant un placebo.

Depuis la mise sur le marché, les cas d'anxiété et de dépression ou d'humeur dépressive rapportés chez des patients traités par atomoxétine ont été rares, et les cas de tics ont été très rares (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités par atomoxétine pour un TDAH, l'apparition ou l'aggravation de symptômes anxieux, d'une humeur dépressive, d'une dépression ou de tics doivent être étroitement surveillées.

Enfants de moins de 6 ans

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 6 ans, sa sécurité et son efficacité n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

Autres indications thérapeutiques

L'atomoxétine n'est pas indiquée dans le traitement des épisodes de dépression majeure et/ou des troubles anxieux, les résultats d'études cliniques menées chez des adultes atteints d'une affection de ce type sans présence concomitante de TDAH n'ayant montré aucun effet comparativement au placebo (voir rubrique 5.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur l'atomoxétine

Inhibiteurs de la MAO

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée concomitamment à un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP2D6 (ISRS, comme la fluoxétine ou la paroxétine, quinidine, terbinafine)

Chez les patients traités par ces médicaments, l'ASC de l'atomoxétine est environ 6 à 8 fois plus élevée et la concentration maximale obtenue à l'équilibre (C_{ss} max) est environ 3 à 4 fois plus élevée, l'atomoxétine étant métabolisée par le CYP2D6. Chez les patients traités concomitamment par un inhibiteur du CYP2D6, il peut être nécessaire de procéder à une augmentation plus lente de la dose d'atomoxétine et d'établir une dose d'entretien plus faible. Si un inhibiteur du CYP2D6 est prescrit ou arrêté après un ajustement de la dose d'atomoxétine, la réponse clinique et la tolérance doivent être réévaluées, ainsi que la nécessité d'ajuster la dose chez ce patient.

Chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6, l'association de l'atomoxétine à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 autres que le CYP2D6 ne doit être envisagée qu'avec prudence, le risque d'une augmentation cliniquement significative de la concentration sérique d'atomoxétine *in*

vivo étant inconnu.

Salbutamol (ou autres bêta-2 agonistes)

Chez les patients prenant des doses élevées de salbutamol (ou d'autres bêta-2 agonistes) par voie inhalée (voie orale) ou systémique (voie intraveineuse), l'atomoxétine doit être utilisée avec prudence, l'effet du salbutamol sur le système cardiovasculaire pouvant en être renforcé.

En ce qui concerne cette interaction, des résultats contradictoires ont été observés. L'administration systémique de salbutamol (600 µg i.v. pendant 2 heures) en association avec l'atomoxétine (60 mg deux fois par jour pendant 5 jours) a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Ces effets étaient particulièrement marqués au début de l'administration concomitante de salbutamol et d'atomoxétine mais les valeurs sont revenues à leur niveau initial après 8 heures. Toutefois, dans une autre étude, menée chez des adultes asiatiques en bonne santé qui métabolisaient normalement l'atomoxétine, ou « métaboliseurs rapides », les effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque après l'administration d'une dose standard de salbutamol inhalé (200 µg) n'ont pas été accrus par l'administration concomitante d'atomoxétine à court terme (80 mg une fois par jour pendant 5 jours). Après plusieurs inhalations de salbutamol (800 µg), la fréquence cardiaque était similaire avec ou sans atomoxétine. Pendant l'utilisation concomitante de ces médicaments, la fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées attentivement et, en cas d'élévation significative de ces constantes, un ajustement de la dose d'atomoxétine ou de salbutamol (ou d'un autre bêta-2 agoniste) peut être justifié.

Il existe un risque accru d'allongement de l'intervalle QT lorsque l'atomoxétine est prise avec d'autres médicaments qui allongent cet intervalle (neuroleptiques, antiarythmiques de classe IA et III, moxifloxacine, érythromycine, méthadone, méfloquine, antidépresseurs tricycliques, lithium ou cisapride, notamment), qui perturbent l'équilibre électrolytique (diurétiques thiazidiques, par exemple) ou qui inhibent le CYP2D6.

Le traitement par atomoxétine expose le patient à un risque potentiel de convulsions cérébrales. L'administration de l'atomoxétine en association avec d'autres médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (tels que les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, les neuroleptiques, les phénothiazines, les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion ou le tramadol) ne doit être envisagée qu'avec prudence (voir rubrique 4.4). En outre, la prudence est de rigueur lors de l'arrêt d'un traitement concomitant par benzodiazépine, en raison d'un risque potentiel de convulsions lors du sevrage.

Médicaments antihypertenseurs

L'association de l'atomoxétine à des médicaments antihypertenseurs ne doit être envisagée qu'avec prudence. Susceptible de provoquer une augmentation de la pression artérielle, l'atomoxétine peut réduire l'efficacité des antihypertenseurs ou des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle. La pression artérielle doit être surveillée attentivement et, en cas d'élévation significative, une réévaluation du traitement par atomoxétine ou des médicaments antihypertenseurs peut être justifiée.

Agents vasopresseurs ou médicaments augmentant la pression artérielle

Susceptible de provoquer une augmentation de la pression artérielle, l'atomoxétine doit être utilisée avec prudence en association avec des agents vasopresseurs ou des médicaments augmentant la pression artérielle (tels que le salbutamol). La pression artérielle doit être surveillée attentivement et, en cas d'élévation significative, une réévaluation du traitement par atomoxétine ou des médicaments augmentant la pression artérielle peut être justifiée.

Médicaments influant sur le taux de noradrénaline

Les médicaments ayant un effet sur la noradrénaline doivent être utilisés avec prudence en cas d'utilisation concomitante d'atomoxétine, un effet pharmacologique additif ou synergique étant possible. Sont notamment concernés des antidépresseurs tels que l'imipramine, la venlafaxine et la mirtazapine, et des décongestionnants comme la pseudoéphédrine et la phényléphrine.

Médicaments ayant un effet sur le pH gastrique

Les médicaments qui augmentent le pH gastrique (hydroxyde de magnésium, hydroxyde d'aluminium, oméprazole) n'ont pas montré d'effet sur la biodisponibilité de l'atomoxétine.

Médicaments se liant fortement aux protéines plasmatiques

Des études de déplacement *in vitro* portant sur l'atomoxétine et sur d'autres médicaments se liant fortement aux protéines plasmatiques à des doses thérapeutiques ont été conduites. La warfarine, l'acide acétylsalicylique, la phénytoïne et le diazépam n'ont montré aucun effet sur la liaison de l'atomoxétine à l'albumine humaine. De même, l'atomoxétine n'a pas eu d'incidence sur la liaison de ces médicaments à l'albumine humaine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De manière générale, les études conduites chez l'animal ne permettent pas de conclure à des effets nocifs directs sur la grossesse, sur le développement embryonnaire/fœtal, sur la parturition ou sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Les informations disponibles sur les effets cliniques d'une exposition à l'atomoxétine durant la grossesse sont limitées. Ces données ne sont pas suffisantes pour établir un lien ou une absence de lien entre l'atomoxétine et des effets indésirables pendant la grossesse et/ou l'allaitement.

L'atomoxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Chez la rate, l'atomoxétine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ignore si l'atomoxétine est excrétée dans le lait maternel chez l'être humain. En raison de l'insuffisance des données disponibles, l'atomoxétine doit être évitée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les données disponibles concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont limitées. Ces données suggèrent que l'effet de l'atomoxétine sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines est faible. Chez les patients pédiatriques et chez les adultes, une fatigue, une somnolence et des sensations vertigineuses ont été rapportées plus fréquemment sous atomoxétine que sous placebo. Les patients doivent être informés de la nécessité de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines jusqu'à ce qu'ils soient sûrs que leur capacité à les utiliser n'est pas altérée par le traitement par atomoxétine.

4.8 Effets indésirables

Population pédiatrique

Résumé du profil de sécurité

Dans des études pédiatriques contrôlées par placebo, les effets indésirables les plus fréquents sous atomoxétine ont été des céphalées, des douleurs abdominales¹ et une diminution de l'appétit, rapportées respectivement chez 19 %, 18 % et 16 % des patients. Toutefois, ils n'ont entraîné que rarement l'arrêt du traitement (taux d'arrêt de 0,1 % pour les céphalées, 0,2 % pour les douleurs abdominales et 0,0 % pour la diminution de l'appétit). Les douleurs abdominales et la diminution de l'appétit étaient généralement transitoires.

Chez certains patients, la diminution de l'appétit a été associée à un retard de croissance en termes de poids et de taille au début du traitement. En moyenne, après un retard initial en matière de poids et de croissance, le poids et la taille des patients traités par atomoxétine se sont normalisés au cours du traitement au long cours, suivant une évolution conforme aux données caractérisant l'ensemble du

groupe au début de l'étude.

Des nausées, des vomissements et une somnolence² ont été observés chez 10 % à 11 % des patients, principalement au cours du premier mois de traitement. Toutefois, ces événements étaient d'intensité faible à modérée, transitoires, et n'ont pas entraîné un nombre significatif d'arrêts du traitement (taux d'arrêt $\leq 0,5$ %).

Dans des études contrôlées par placebo menées chez l'enfant et chez l'adulte, les patients traités par atomoxétine ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique comparativement aux patients sous placebo (voir rubrique 4.4).

En raison de l'effet de l'atomoxétine sur le système noradrénergique, des cas d'hypotension orthostatique (0,2 %) et des syncopes (0,8 %) ont été rapportés chez les patients traités par ce médicament. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence dans toutes les situations pouvant prédisposer les patients à une hypotension.

Le tableau suivant présente les effets indésirables recensés dans la population pédiatrique, sur la base des événements et résultats d'analyses biologiques enregistrés lors d'essais cliniques et des cas spontanément rapportés après la mise sur le marché.

Liste tabulée des effets indésirables dans la population pédiatrique

Classification des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 1 : Effets indésirables dans la population pédiatrique

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit.	Anorexie (perte de l'appétit).		
Affections psychiatriques		Irritabilité, sautes d'humeur, insomnie ³ , agitation*, anxiété, dépression et humeur dépressive*, tics*.	Comportement suicidaire, agressivité, hostilité, labilité émotionnelle*, psychose (y compris hallucinations)*.	Le bruxisme ⁵
Affections du système nerveux	Céphalée, somnolence ² .	Sensation vertigineuse.	Syncope, tremblements, migraine, paresthésie*, hypoesthésie*, convulsions**.	
Affections oculaires		Mydriase.	Vision trouble	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections cardiaques			Palpitations, tachycardie sinusale, intervalle QT prolongé**.	
Affections vasculaires				Syndrome de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales ¹ , vomissements, nausée,	Constipation, dyspepsie		
Affections hépatobiliaires			Élévation de la bilirubine sanguine*.	Test hépatique augmenté, ictère, hépatite, atteinte du foie, insuffisance hépatique aiguë*.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite, prurit, rash cutané.	Sudation augmentée, réactions allergiques.	
Affections du rein et des voies urinaires				Délai à la miction, hésitation urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme, douleur génitale chez l'homme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, léthargie, douleur thoracique (voir rubrique 4.4)	Faiblesse	
Investigations	Pression artérielle augmentée ⁴ , Fréquence cardiaque augmentée ⁴ .	Perte de poids		

¹ comprend également les douleurs abdominales hautes, les gênes de l'estomac, abdominales et

épigastriques.

² comprend également la sédation.

³ comprend l'insomnie de début de nuit, l'insomnie de milieu de nuit et l'éveil anticipé.

⁴ Les résultats concernant la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont basés sur les constantes vitales mesurées.

⁵ Des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo.

* Voir rubrique 4.4

** Voir rubriques 4.4 et 4.5

Métaboliseurs lents du CYP2D6 (ML) :

Les événements indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des métaboliseurs lents du CYP2D6 (ML) et étaient statistiquement significativement plus fréquents chez ces patients que chez les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 : diminution de l'appétit (24,1 % des ML, 17,0 % des MR) ; insomnie combinée (incluant insomnie, insomnie en milieu de nuit et insomnie de début de nuit, 14,9 % des ML, 9,7 % des MR) ; dépression combinée (incluant dépression, dépression majeure, symptômes dépressifs, humeur dépressive ; dysphorie, 6,5 % des ML et 4,1 % des MR) ; perte de poids (7,3 % des ML et 4,4 % des MR) ; constipation (6,8 % des ML et 4,3 % des MR) ; tremblements (4,5 % des ML et 0,9 % des MR) ; sédation (3,9 % des ML et 2,1 % des MR) ; plaies (3,9 % des ML et 1,7 % des MR) ; énurésie (3,0 % des ML, 1,2 % des MR) ; conjonctivite (2,5 % des ML, 1,2 % des MR) ; syncope (2,5 % des ML, 0,7 % des MR) ; éveil anticipé (2,3 % des ML, 0,8 % des MR) ; mydriase (2,0 % des ML, 0,6 % des MR). Même si l'événement suivant ne répond pas aux critères mentionnés ci-dessus, il convient de le mentionner : trouble anxieux généralisé (0,8 % des ML, 0,1 % des MR). En outre, dans les études d'une durée inférieure ou égale à 10 semaines, la perte de poids était plus prononcée chez les patients ML (en moyenne 0,6 kg chez les ML et 1,1 kg chez les MR).

Adultes

Résumé du profil de sécurité

Dans des essais cliniques menés chez des adultes atteints de TDAH, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par atomoxétine concernaient les classes de système d'organes suivantes : affections gastro-intestinales, affections du système nerveux et affections psychiatriques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : diminution de l'appétit (14,9 %), insomnie (11,3 %), céphalées (16,3 %), bouche sèche (18,4 %) et nausées (26,7 %). La majorité de ces événements étaient d'intensité faible à modérée, et les effets indésirables sévères les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, l'insomnie, la fatigue et les céphalées. Chez l'adulte, l'hésitation urinaire ou le délai à la miction doivent être considérés comme potentiellement liés à l'atomoxétine.

Le tableau suivant présente les effets indésirables recensés chez l'adulte, sur la base des événements et résultats d'analyses biologiques enregistrés lors d'essais cliniques et des cas spontanément rapportés après la mise sur le marché.

Liste tabulée des effets indésirables chez l'adulte

Classification des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 2 : effets indésirables chez l'adulte

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit			

Affections psychiatriques	Insomnie ²	Agitation*, diminution de la libido, dérèglement du sommeil, dépression et humeur dépressive*, anxiété.	comportement suicidaire*, agressivité, hostilité et labilité émotionnelle*, impatience, tics*.	psychose (y compris hallucinations)*.
Affections du système nerveux	Céphalée.	Sensation vertigineuse, dysgueusie, paresthésie, somnolence (y compris sédation), tremblements.	Syncope, migraine, hypoesthésie*.	Convulsions**
Affections oculaires			Vision trouble	
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie.	intervalle QT prolongé**	

Affections vasculaires		Bouffées de chaleur au visage et au cou	Froides des membres	Syndrome de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche, nausée,	Douleurs abdominales ¹ . Constipation, dyspepsie, ballonnements vomissements.		
Affections hépatobiliaires				Test hépatique augmenté, ictère, hépatite, atteinte du foie, insuffisance hépatique aiguë, élévation de la bilirubine sanguine*.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite, sudation augmentée, rash cutané.	Réactions allergiques ⁴ , prurit, urticaire.	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Crampes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, pollakiurie, délai à la miction, hésitation urinaire.	Miction impérieuse.	
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysménorrhée, troubles de l'éjaculation, troubles de l'érection, prostatite, douleur génitale chez l'homme.	Anéjaculation, menstruation irrégulière, orgasme anormal.	Priapisme.
Troubles généraux		Asthénie, fatigue,	sensation de froid	

et anomalies au site d'administration		Léthargie, frissons agitation intérieure, Irritabilité, soif.	Douleur thoracique (voir rubrique 4.4).	
Investigations	Pression artérielle augmentée ³ , fréquence cardiaque augmentée ³	Perte de poids.		

¹ comprend également les douleurs abdominales hautes, les gênes de l'estomac, abdominales et épigastriques.

² comprend l'insomnie de début de nuit, l'insomnie de milieu de nuit et l'éveil anticipé.

³ Les résultats concernant la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont basés sur les constantes vitales mesurées.

⁴ comprend le choc anaphylactique et l'œdème angioneurotique.

* Voir rubrique 4.4

** Voir rubriques 4.4 et 4.5

Métaboliseurs lents du CYP2D6 (ML)

Les effets indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des métaboliseurs lents du CYP2D6 (ML) et étaient statistiquement significativement plus fréquents chez ces patients que chez les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 : vision trouble (3,9 % des ML, 1,3 % des MR) ; bouche sèche (34,5 % des ML, 17,4 % des MR) ; constipation (11,3 % des ML, 6,7 % des MR) ; agitation intérieure (4,9 % des ML, 1,9 % des MR) ; diminution de l'appétit (23,2 % des ML, 14,7 % des MR) ; tremblements (5,4 % des ML, 1,2 % des MR) ; insomnie (19,2 % des ML, 11,3 % des MR) ; dérèglement du sommeil (6,9 % des ML, 3,4 % des MR) ; insomnie en milieu de nuit (5,4 % des ML, 2,7 % des MR) ; éveil anticipé (3 % des ML, 0,9 % des MR) ; hésitation urinaire (5,9 % des ML, 1,2 % des MR) ; troubles de l'érection (20,9 % des ML, 8,9 % des MR) ; troubles de l'éjaculation (6,1 % des ML, 2,2 % des MR) ; sudation augmentée (14,8 % des ML, 6,8 % des MR) ; froideur des membres (3 % des ML, 0,5 % des MR).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux, Dpt. Pharmacovigilance, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, site web : www.bfarm.de.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Après la mise sur le marché, des cas de surdosage non mortels aigu ou chronique ont été rapportés avec l'atomoxétine administrée seule. Les symptômes les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage aigu ou chronique étaient les suivants : symptômes gastro-intestinaux, somnolence, sensation vertigineuse, tremblements et comportement anormal. Une hyperactivité et une agitation ont également été rapportées. Des symptômes compatibles avec une stimulation faible à modérée du système nerveux sympathique (par exemple tachycardie, augmentation de la pression artérielle, mydriase, bouche sèche) ont également été observés, ainsi que des cas de prurit et de rash cutané. La plupart des événements étaient d'intensité faible à modérée. Dans certains cas de surdosage avec l'atomoxétine, des convulsions et, très rarement, un allongement de l'intervalle QT, ont été rapportés. Des cas de surdosage aigu mortel ont été rapportés lors de la prise d'atomoxétine en association avec au moins un autre médicament.

Dans les études cliniques, l'expérience en matière de surdosage avec l'atomoxétine est limitée.

Prise en charge

Il convient d'assurer le maintien de la respiration. Le charbon actif peut être utile pour limiter l'absorption si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion. Une surveillance cardiovasculaire et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique et de mesures de soutien appropriées. Le patient doit rester sous observation pendant un minimum de 6 heures. L'atomoxétine se liant fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit bénéfique en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychostimulants, agents utilisés dans le TDAH et nootropes, sympathomimétiques à action centrale

Code ATC : N06BA09

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'atomoxétine est un inhibiteur puissant et très sélectif du transporteur présynaptique de la noradrénaline. Il s'agit de son mécanisme d'action supposé. L'atomoxétine n'a pas d'effet direct sur les transporteurs de la sérotonine ou de la dopamine. L'atomoxétine a une très faible affinité pour les autres récepteurs noradrénergiques ou pour les transporteurs ou récepteurs des autres neurotransmetteurs. L'atomoxétine a deux métabolites oxydés majeurs : la 4-hydroxyatomoxétine et la N-déméthylatomoxétine. L'activité inhibitrice du transporteur de la noradrénaline de la 4-hydroxyatomoxétine est aussi puissante que l'atomoxétine mais, contrairement à cette dernière, ce métabolite exerce également une activité inhibitrice sur le transporteur de la sérotonine. Toutefois, tout effet sur ce transporteur est probablement minime, car la majeure partie de la 4-hydroxyatomoxétine continue à être métabolisée, ce qui a pour conséquence que sa concentration dans le plasma est beaucoup plus faible (1 % de la concentration d'atomoxétine chez les patients métaboliseurs rapides et 0,1 % de la concentration d'atomoxétine chez les patients métaboliseurs lents). La N-desméthylatomoxétine a une activité pharmacologique nettement plus faible que l'atomoxétine. À l'état d'équilibre, elle est présente à une concentration plasmatique plus faible que l'atomoxétine chez les patients métaboliseurs rapides et à une concentration plasmatique comparable chez les patients métaboliseurs lents.

L'atomoxétine n'appartient pas au groupe des psychostimulants, et n'est pas un dérivé amphétaminique. Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a comparé le potentiel d'abus médicamenteux de l'atomoxétine et d'un placebo chez l'adulte. L'atomoxétine n'a pas montré d'effets suggérant des propriétés stimulantes ou euphorisantes.

Efficacité et sécurité cliniques

Population pédiatrique

L'atomoxétine a été évaluée dans des études portant sur plus de 5 000 enfants et adolescents atteints de TDAH. L'efficacité à court terme de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH a été initialement établie dans six études cliniques randomisées d'une durée de six à neuf semaines, en double aveugle et contrôlées par placebo. Les signes et symptômes du TDAH ont été évalués en comparant la variation moyenne entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur sous traitement chez les patients traités par atomoxétine et ceux traités par placebo. Dans les six études, l'atomoxétine s'est avérée statistiquement significativement supérieure au placebo en termes de réduction des signes et symptômes du TDAH.

En outre, une étude contrôlée par placebo, d'une durée d'un an, portant sur plus de 400 enfants et adolescents, a permis d'établir l'efficacité à long terme de l'atomoxétine. Cette étude a été menée principalement en Europe. Elle comprenait approximativement 3 mois de traitement à court terme en ouvert suivis de 9 mois de traitement de maintenance en double aveugle, contrôlé par placebo. La proportion de patients ayant rechuté après un an était de 18,7 % dans le groupe atomoxétine et de 31,4 % dans le groupe placebo. Dans cette étude, les patients qui avaient suivi un an de traitement par atomoxétine ont été traités pendant 6 mois supplémentaires soit par atomoxétine, soit par placebo. Les patients recevant l'atomoxétine se sont révélés moins susceptibles de présenter une rechute ou une réapparition partielle des symptômes (2 % et 12 %, respectivement) que les patients sous placebo. En cas de traitement au long cours dans la population pédiatrique, l'utilité de la poursuite du traitement doit être évaluée à intervalles réguliers.

L'atomoxétine a démontré son efficacité en prise quotidienne unique et en prises séparées, administrées le matin et en fin d'après-midi ou en début de soirée. Selon l'évaluation des enseignants et des parents, l'atomoxétine administrée une fois par jour a donné lieu à une réduction statistiquement significativement plus marquée de la sévérité des symptômes du TDAH comparativement au placebo.

Études avec comparateur actif

Dans une étude pédiatrique randomisée, en double aveugle, à bras parallèles, d'une durée de 6 semaines, évaluant la non-infériorité de l'atomoxétine par rapport à une formulation à libération prolongée standard de méthylphénidate utilisée comme comparateur, le comparateur a montré un taux de réponse supérieur à celui de l'atomoxétine. Le pourcentage de patients classés comme répondeurs était de 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxétine) et 56,4 % (méthylphénidate). L'atomoxétine et le comparateur étaient statistiquement supérieurs au placebo et le méthylphénidate était statistiquement supérieur à l'atomoxétine ($p=0,016$). Toutefois, les patients non répondeurs à un traitement par stimulants étaient exclus de cette étude.

Patients adultes

L'atomoxétine a été évaluée dans des études portant sur plus de 4 800 adultes répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le TDAH. Six essais randomisés et contrôlés par placebo menés en double aveugle sur 10 à 16 semaines ont démontré l'efficacité à court terme de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Les signes et symptômes du TDAH ont été évalués en comparant la variation moyenne entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur sous traitement chez les patients traités par atomoxétine et ceux traités par placebo. Chacun des six essais a mis en évidence une supériorité statistiquement significative de l'atomoxétine comparativement au placebo en termes de réduction des signes et symptômes du TDAH (tableau 3). Dans les six essais, les patients traités par atomoxétine ont montré une amélioration statistiquement significative de la sévérité globale (mesurée sur l'Échelle d'impression clinique globale de la sévérité, ou CGI-S) lors de l'évaluation finale comparativement au placebo ; les capacités fonctionnelles liées au TDAH ont également été améliorées de façon statistiquement significative dans les trois de ces six essais évaluant l'efficacité à court terme où ces critères étaient examinés (tableau 3). L'efficacité à long terme a été confirmée par deux études d'une durée de six mois, contrôlées par placebo, mais n'a pas été démontrée dans le cadre d'une troisième étude (tableau 3).

Tableau 3 : variation moyenne des valeurs mesurant l'efficacité dans les études contrôlées par placebo

Variation par rapport à l'inclusion chez les patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation après l'inclusion (LOCF)								
			<i>CAARS-Inv: SV</i> ou <i>AISRS</i> ^a		<i>CGI-S</i>		<i>AAQoL</i>	
Étude	Prise en charge	N	Variation moyenne	p	Variation moyenne	p	Variation moyenne	p
Études évaluant l'efficacité à court terme								
LYAA	ATX	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	<0,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
Études évaluant l'efficacité à long terme								
LYBV	ATX	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
	PBO	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
	PBO	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
	PBO	120	-8,3		-0,7			

Abréviations : *AAQoL* = score total obtenu au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie chez l'adulte présentant un TDAH ; *AISRS* = score total sur échelle d'évaluation par l'investigateur des symptômes du TDAH chez l'adulte ; *ATX* = atomoxétine ; *CAARS-Inv:SV* = questionnaire de Conners pour le TDAH, évaluation par l'investigateur, version de dépistage, score total des symptômes de TDAH ; *CGI-S* = impression clinique globale de la sévérité ; *LOCF* = dernière observation reportée ; *PBO* = placebo. ^a échelles des symptômes du TDAH ; les résultats présentés pour l'étude LYBY concernent le score *AISRS* ; les résultats pour toutes les autres études concernent le score *CAARS-Inv:SV*.

Dans les analyses de sensibilité statistiquement fondées sur une méthode de report de la dernière évaluation pour les patients n'ayant fait l'objet d'aucune mesure après l'inclusion dans l'étude (c'est-à-dire pour tous les patients traités), les résultats étaient conformes à ceux présentés dans le tableau 3.

Dans les analyses des réponses cliniquement significatives observées dans les six études évaluant l'efficacité à court terme et dans les deux études qui ont confirmé l'efficacité à long terme, fondées sur plusieurs définitions *a priori* et *post hoc*, les patients traités par atomoxétine présentaient systématiquement des taux de réponse statistiquement supérieurs à ceux des patients traités par placebo (tableau 4).

Tableau 4 : Nombre et pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse dans les études contrôlées par placebo, groupées

				Réponse définie par une amélioration de 40 % du critère <i>CAARSInv:SV</i> lors de l'évaluation finale		
Groupe traitement	N	n (%)	p	N	n (%)	p
Études évaluant l'efficacité à court terme, groupées ^a						
ATX	640	401 (62,7 %)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
Études à long terme, groupées ^a						
ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

^a Porte sur toutes les études du tableau 3 à l'exception de ce qui suit : l'analyse de la réponse CGI-S à court terme excluait deux études chez des patients présentant des pathologies concomitantes (étude LYBY, étude LYDQ) ; l'analyse de la réponse à court terme sur l'échelle *CAARS* excluait une étude, qui ne se fondait pas sur cette échelle (étude LYBY).

Deux des études évaluant l'efficacité à court terme portaient sur des patients présentant un TDAH associé à une comorbidité, alcoolisme et trouble d'anxiété sociale, respectivement. Les deux études ont montré une amélioration des symptômes du TDAH. Dans l'étude où les patients présentaient une dépendance à l'alcool, aucune différence n'a été observée entre l'atomoxétine et le placebo en matière d'abus d'alcool. Dans l'étude où les patients présentaient un trouble d'anxiété sociale, le traitement par atomoxétine ne s'est pas accompagné d'une aggravation de la pathologie anxieuse comorbide.

L'efficacité de l'atomoxétine en matière de réponse thérapeutique durable aux symptômes du TDAH a été démontrée dans une étude où, après une période initiale de traitement actif de 24 semaines, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par atomoxétine ou par placebo, en double aveugle, pendant 6 mois supplémentaires. Pour participer à cette extension, les patients devaient satisfaire aux critères d'une réponse cliniquement significative, définie comme une amélioration à la fois sur l'échelle *CAARS-Inv:SV* et sur l'échelle *CGI-S*. Une proportion significativement supérieure de patients traités par atomoxétine ont satisfait aux critères de maintien d'une réponse cliniquement pertinente à six mois comparativement au groupe placebo (64,3 % contre 50,0 % ; $p = 0,001$). En ce qui concerne le maintien des capacités fonctionnelles (*maintenance of functioning*), une supériorité statistiquement significative a également été démontrée chez les patients traités par atomoxétine comparativement à ceux traités par placebo. Cette supériorité a été démontrée par une variation moyenne inférieure du score total obtenu au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie chez l'adulte présentant un TDAH (AAQoL) rempli à 3 mois ($p=0,003$) et à 6 mois ($p=0,002$).

Étude évaluant l'intervalle QT/QTc

Une vaste étude évaluant l'intervalle QT/QTc chez des adultes sains métaboliseurs lents, où les patients ont reçu l'atomoxétine à des doses allant jusqu'à 60 mg deux fois par jour, a montré qu'à la concentration maximale attendue, l'effet de l'atomoxétine sur l'intervalle QTc n'était pas significativement différent de celui du placebo. Un léger allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'augmentation de la concentration d'atomoxétine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'atomoxétine présente une pharmacocinétique similaire dans la population pédiatrique et chez l'adulte. La pharmacocinétique de l'atomoxétine n'a pas été étudiée de façon systématique chez l'enfant de moins de 6 ans.

Absorption

L'atomoxétine est rapidement et presque totalement absorbée après administration orale. La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte environ 1 à 2 heures après

l'administration. La biodisponibilité absolue de l'atomoxétine après administration orale était comprise entre 63 % et 94 % en fonction des variations interindividuelles dans l'intensité de l'effet de premier passage.

L'atomoxétine peut être administré au moment ou en dehors des repas.

Distribution

L'atomoxétine est bien distribuée et se lie fortement (98 %) aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine.

Biotransformation

L'atomoxétine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Chez les individus où cette voie métabolique présente une activité réduite (métaboliseurs lents, ou ML), qui représentent environ 7 % de la population caucasienne, la concentration plasmatique d'atomoxétine est plus élevée que chez les métaboliseurs rapides. Chez les ML, l'ASC de l'atomoxétine est environ 10 fois plus élevée et la concentration maximale obtenue à l'équilibre (C_{ss} max) environ 5 fois plus élevée que chez les MR. Le principal métabolite oxydatif formé est la 4-hydroxyatomoxétine, qui est rapidement glucuronoconjuguée. La 4-hydroxyatomoxétine est aussi active que l'atomoxétine mais circule dans le plasma à des concentrations largement inférieures.

Bien que la 4-hydroxyatomoxétine soit essentiellement métabolisée par la voie du CYP2D6, elle peut être produite par plusieurs autres enzymes du cytochrome P450 chez les patients présentant un déficit en CYP2D6, mais plus lentement. L'atomoxétine à des doses thérapeutiques n'inhibe pas et n'induit pas l'activité du CYP2D6.

Enzymes du cytochrome P450

L'atomoxétine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur cliniquement significatif sur les enzymes du cytochrome P450, notamment sur le CYP1A2, le CYP3A, le CYP2D6 et le CYP2C9.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne de l'atomoxétine après administration orale est de 3,6 heures chez les métaboliseurs rapides et de 21 heures chez les métaboliseurs lents. L'atomoxétine est principalement excrétée sous forme de 4-hydroxyatomoxétine-O-glucuronide, essentiellement dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'atomoxétine est linéaire dans l'intervalle de doses étudié, aussi bien chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

Populations spécifiques

L'altération de la fonction hépatique entraîne une clairance réduite de l'atomoxétine, une augmentation de la concentration d'atomoxétine (ASC multipliée par 2 en cas d'altération modérée et par 4 en cas d'altération sévère) et un allongement de la demi-vie de la substance active comparativement à un groupe de contrôle sain présentant le même génotype « métaboliseur rapide » du CYP2D6. Chez les patients présentant une altération modérée à sévère de la fonction hépatique (Child Pugh de classe B et C), la dose initiale et la dose d'entretien doivent être ajustées (voir section 4.2).

Comparativement à un groupe de contrôle sain, la concentration plasmatique moyenne d'atomoxétine était généralement plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. Cette différence est illustrée par une C_{max} plus élevée de 7 % et une ASC_{0-∞} supérieure d'environ 65 %. Après ajustement au poids corporel, ces différences entre les deux groupes se sont réduites. La pharmacocinétique de l'atomoxétine et de ces métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale suggère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ce cas (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de toxicité pour la reproduction et le développement, de génotoxicité et de potentiel cancérogène, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez l'animal, la réponse clinique (ou pharmacologique excessive) au médicament et les différences métaboliques entre espèces ont conduit à une limitation de la dose. Cette dose maximale tolérée chez l'animal dans les études non cliniques a conduit à une concentration plasmatique d'atomoxétine similaire ou légèrement supérieure à celle observée chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 après la prise de la dose quotidienne maximale recommandée.

Une étude a été conduite chez les jeunes rats pour évaluer les effets de l'atomoxétine sur la croissance, le développement du comportement neurobiologique et le développement sexuel. De légers retards dans l'apparition de l'ouverture vaginale (à toutes les doses) et du décollement du prépuce (dose ≥ 10 mg/kg/jour) ainsi qu'une légère diminution du poids de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes (dose ≥ 10 mg/kg/jour) ont été observés. Cependant, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité ou sur les performances de reproduction. La signification de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Des lapines gestantes ont reçu par gavage jusqu'à 100 mg/kg/jour d'atomoxétine durant la période d'organogenèse.

À cette dose, il a été observé, dans une des trois études, une diminution du nombre de fœtus vivants, une augmentation de la résorption précoce et une légère augmentation du nombre de cas d'artère carotide atypique et d'absence d'artère sous-clavière. Ces résultats ont été obtenus à des doses qui étaient légèrement toxiques pour la mère. L'incidence de ces résultats se situait dans les limites des valeurs de contrôle déjà observées. La dose à laquelle aucun effet de ce type n'a été observé était de 30 mg/kg/jour. Chez le lapin, l'exposition (ASC) de l'atomoxétine non liée à une dose de 100 mg/kg/jour était environ 3,3 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose quotidienne maximale de 1,4 mg/kg chez les métaboliseurs rapides, et elle était multipliée par un facteur 0,4 comparativement aux métaboliseurs lents. Les résultats de l'une des trois études conduites chez le lapin étaient équivoques et leur pertinence chez l'homme est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Amidon prégélatinisé (maïs), stéarate de magnésium (Ph. Eur.) [d'origine végétale]

Dosage de l'Atomoxetin Zentiva	Corps de la gélule	Coiffe de la gélule
10 mg	Dioxyde de titane (E171), gélatine	Dioxyde de titane (E171), gélatine
18 mg	Dioxyde de titane (E171), gélatine	Dioxyde de titane (E171), oxyhydroxyde de fer(III) x H ₂ O (E172), gélatine
25 mg	Dioxyde de titane (E171), gélatine	Dioxyde de titane (E171), Carmin d'indigo (E132), gélatine

40 mg	Dioxyde de titane (E171), Carmin d'indigo (E132), gélatine	Dioxyde de titane (E171), Carmin d'indigo (E132), gélatine
60 mg	Dioxyde de titane (E171), oxyhydroxyde de fer(III) x H ₂ O (E172), gélatine	Dioxyde de titane (E171), Carmin d'indigo (E132), gélatine
80 mg	Dioxyde de titane (E171), gélatine	Dioxyde de titane (E171), oxyhydroxyde de fer(III) x H ₂ O (E172), gélatine
100 mg	Dioxyde de titane (E171), oxyhydroxyde de fer(III) x H ₂ O (E172), gélatine	Dioxyde de titane (E171), oxyhydroxyde de fer(III) x H ₂ O (E172), gélatine

Encre d'impression noire

Gomme laque 45 % (estérifiée à 20 %) dans de l'éthanol

oxyde de fer(II, III) (E172)

Propylène glycol

Hydroxyde d'ammonium 28 % (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le contenu de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/Aclar/PVC-Al et plaquette PVC/PVDC-Al dans une boîte pliante.

Atomoxetin Zentiva 10 mg, 18 mg et 100 mg sont disponibles en boîtes de 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84 et 90 gélules.

Atomoxetin Zentiva 25 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg sont disponibles en boîtes de 7, 14, 28, 30, 56, 84, 60, 90 et 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les gélules ne doivent pas être ouvertes. L'atomoxétine est un irritant oculaire. En cas de contact du contenu des gélules avec les yeux, l'œil atteint doit être rincé immédiatement avec de l'eau et un avis médical doit être demandé. Les mains ou les autres surfaces potentiellement contaminées doivent être lavées le plus rapidement possible.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstraße 50
65926 Francfort sur le Main, Allemagne
Téléphone : 0800 53 53 010
Fax : 0800 53 53 011

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

2202291.00.00
2202292.00.00
2202293.00.00
2202294.00.00
2202295.00.00
2202296.00.00
2202297.00.00

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 novembre 2018

Date du dernier renouvellement : 26 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Février 2024

11. CONDITIONS DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.