

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ou 100 mg gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'atomoxétine équivalent à 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ou 100 mg d'atomoxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Les gélules Strattera 10 mg : gélule, blanche opaque, avec mentions "Lilly 3227" et "10 mg" à l'encre noire, d'environ 15,5-16,1 mm de long.

Les gélules Strattera 18 mg : gélule, dorée (coiffe) et blanche opaque (corps), avec mentions "Lilly 3238" et "18 mg" à l'encre noire, d'environ 15,5-16,1 mm de long.

Les gélules Strattera 25 mg : gélule, bleue opaque (coiffe) et blanche opaque (corps), avec mentions "Lilly 3228" et "25 mg" à l'encre noire, d'environ 15,5-16,1 mm de long.

Les gélules Strattera 40 mg : gélule, bleue opaque, avec mentions "Lilly 3229" et "40 mg" à l'encre noire, d'environ 15,5-16,1 mm de long.

Les gélules Strattera 60 mg : gélule, bleue opaque (coiffe) et dorée (corps), avec mentions "Lilly 3239" et "60 mg" à l'encre noire, d'environ 17,5-18,1 mm de long.

Les gélules Strattera 80 mg : gélule, brune opaque (coiffe) et blanche opaque (corps), avec mentions "Lilly 3250" et "80 mg" à l'encre noire, d'environ 17,5-18,1 mm de long.

Les gélules Strattera 100 mg : gélule, brune opaque, avec mentions "Lilly 3251" et "100 mg" à l'encre noire, d'environ 19,2-19,8 mm de long.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Strattera est indiqué dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans et plus, chez les adolescents et chez les adultes dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. Le traitement doit être initié par un spécialiste dans le traitement du TDAH comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre. Le diagnostic doit être établi selon les critères actuels du DSM ou de l'ICD.

Chez l'adulte, il faudra confirmer que des symptômes de TDAH préexistaient dans l'enfance. Une vérification auprès d'une tierce personne fiable est souhaitable et le Strattera ne devrait pas être initié quand la certitude de l'existence des symptômes de TDAH dans l'enfance n'est pas acquise. Le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur la présence de un ou plusieurs symptômes évocateurs d'un TDAH. Sur base du jugement clinique, les patients doivent présenter un TDAH au moins modérément sévère, attesté par une atteinte fonctionnelle au moins modérée dans 2 ou plusieurs sphères (par exemple dans le fonctionnement social, académique et/ou professionnel) affectant divers aspects de la vie du patient.

Informations complémentaires pour le bon usage du médicament

Une prise en charge thérapeutique globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales et vise à stabiliser les patients présentant des troubles du comportement pouvant inclure les symptômes chroniques suivants : anamnèse chronique de courtes périodes

d'attention, propension à la distraction, labilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée à sévère, signes 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 ces troubles et la décision de recourir à un médicament doit être basée sur une évaluation approfondie de la sévérité des symptômes et des handicaps observés chez le patient en tenant compte de son âge et de la persistance des symptômes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Strattera peut être administré en dose quotidienne unique le matin. Pour les patients ne présentant pas de réponse clinique satisfaisante (en termes de tolérance [par exemple nausées ou somnolence] ou d'efficacité) en prenant une dose quotidienne unique de Strattera, il peut être préférable de répartir le traitement 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 inférieur à 70 kg:

Strattera doit être initié à une dose quotidienne totale d'environ 0,5 mg/kg. La 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 (selon le poids du patient et les dosages disponibles d'atomoxétine). 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 systématiquement évaluée. Dans certains cas le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte.

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

Strattera doit être initié à une dose quotidienne totale de 40 mg. La dose initiale doit être maintenue pendant 7 jours au minimum 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. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 80 mg. La dose quotidienne totale 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 systématiquement évaluée.

Adultes

Strattera doit être initié à une dose quotidienne totale de 40 mg. La dose initiale doit être maintenue pendant 7 jours au minimum avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose quotidienne d'entretien recommandée est comprise entre 80 mg et 100 mg. La dose quotidienne totale maximale recommandée est de 100 mg. L'innocuité de doses uniques supérieures à 120 mg ou de doses quotidiennes totales supérieures à 150 mg n'a pas été systématiquement évaluée.

Informations complémentaires pour le bon usage du médicament

Evaluation avant traitement: Avant de prescrire, il est nécessaire d'investiguer les antécédents médicaux et de faire une évaluation de l'état cardiovasculaire des patients avant traitement, y compris la tension artérielle et le rythme cardiaque (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance au cours du traitement: L'état cardiovasculaire doit être régulièrement surveillé. La tension artérielle et le rythme cardiaque seront enregistrés après chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois. Chez l'enfant, il est recommandé d'utiliser des courbes de percentiles. Chez l'adulte, il convient de respecter les directives actuelles de référence pour l'hypertension. (voir rubrique 4.4).

Arrêt du traitement:

Dans les études de développement du médicament, il n'y a pas eu de mise en évidence de symptômes évocateurs de sevrage. En cas d'effets indésirables significatifs, l'atomoxétine peut être arrêtée rapidement; autrement elle peut être diminuée progressivement dans le temps.

Le traitement par Strattera ne doit pas être poursuivi indéfiniment. Une réévaluation du traitement doit être effectuée pour déterminer si sa poursuite au-delà d'1 an s'impose, en particulier lorsque la réponse du patient est stable et satisfaisante.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), les doses initiales et d'entretien doivent être réduites à 50 % de la dose usuelle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh Classe C), les doses initiales et d'entretien doivent être réduites à 25 % de la dose usuelle. (voir rubrique 5.2.)

Insuffisants rénaux : L'exposition systémique à l'atomoxétine des patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal était supérieure à celle des sujets sains (augmentation de 65% environ), mais aucune différence n'a été constatée lorsque l'exposition a été corrigée pour une dose en mg/kg. Strattera peut donc être administré aux patients TDAH présentant une insuffisance rénale en phase terminale ou présentant une insuffisance rénale moins sévère, en utilisant le schéma posologique habituel. L'atomoxétine peut aggraver l'hypertension chez les patients ayant une insuffisance rénale en phase terminale (voir rubrique 5.2).

Environ 7 % des Caucasiens ont le génotype correspondant à un enzyme CYP2D6 non fonctionnel (appelés métaboliseurs lents du CYP2D6). Les patients avec ce génotype sont exposés à des taux plusieurs fois plus élevés d'atomoxétine en comparaison aux patients avec un enzyme fonctionnel. Les métaboliseurs lents sont pour cette raison plus sujets aux effets indésirables (voir rubrique 4.8 et 5.2). Pour les patients avec un génotype métaboliseur lent reconnu, une dose de départ plus faible et une titration plus lente peuvent être considérées.

Patients âgés : L'atomoxétine n'a pas été systématiquement évaluée chez des patients âgés de plus de 65 ans

Population pédiatrique de moins de 6 ans : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Strattera chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. De ce fait, Strattera ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Usage oral. Stratterra peut être pris avec ou sans nourriture.

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 les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). L'atomoxétine ne doit pas être utilisée dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. Le traitement par IMAO ne doit pas être instauré dans les deux 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 des troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – Effets cardiovasculaires). Les troubles cardiovasculaires graves peuvent inclure hypertension grave, insuffisance cardiaque, pathologie artérielle occlusive, angine de poitrine, maladie cardiaque congénitale hémodynamiquement significative, cardiomyopathies, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par une dysfonction des canaux ioniques) pouvant menacer le pronostic vital. Les troubles cérébrovasculaires graves peuvent inclure un anévrisme cérébral ou un 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 idées suicidaires) ont été observés chez les patients traités par atomoxétine. Au cours des études cliniques en double aveugle des comportements de type suicidaire chez l'enfant et l'adolescent ont été observés sous atomoxétine de manière peu fréquente mais plus fréquente que sous placebo, sous lequel aucun événement de ce type n'a été observé. Dans les essais cliniques en double aveugle menés chez l'adulte, il n'y avait pas de différence entre l'atomoxétine et le placebo en termes de fréquence de comportement de type suicidaire. Les patients traités pour TDAH doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter l'apparition ou l'aggravation d'un comportement de type suicidaire.

Mort subite et anomalies cardiaques pré-existantes

La mort subite a été rapportée chez des patients présentant une anomalie cardiaque structurelle, aux doses usuelles d'atomoxétine. Bien que certaines anomalies cardiaques structurelles soient susceptibles d'augmenter le risque de mort subite à elles seules, l'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant de telles anomalies connues et en collaboration avec un cardiologue.

Effets cardiovasculaires

L'atomoxétine peut affecter le rythme cardiaque et la tension artérielle.

La plupart des patients prenant de l'atomoxétine présentent une accélération modérée du rythme cardiaque (moyenne < 10 battements / min) et/ou une augmentation de la tension artérielle (moyenne < 5 mmHg), (voir rubrique 4.8).

Cependant, les données combinées issues des essais cliniques contrôlés et non contrôlés dans le TDAH montrent qu'environ 8-12% des enfants et adolescents, et 6-10% des adultes ont présenté des modifications plus prononcées du rythme cardiaque (20 battements par minutes ou plus) et de la tension artérielle (15-20 mmHg ou plus). L'analyse de ces données issues des essais cliniques a montré qu'environ 15-26% des enfants et adolescents, et 27-32% des adultes présentant de telles modifications de la tension artérielle et du rythme cardiaque lors du traitement par atomoxétine présentaient des augmentations maintenues ou progressives. Des changements persistants de la tension artérielle peuvent potentiellement contribuer à des conséquences cliniques comme l'hypertrophie myocardique.

Suite à ces résultats, s'il est envisagé de traiter les patients par de l'atomoxétine, un examen attentif des antécédents médicaux devra être mené ainsi qu'un examen physique afin d'évaluer l'existence d'une maladie cardiaque. Si ces examens initiaux suggèrent de tels antécédents ou maladie, ces patients devront subir une évaluation cardiaque complémentaire par un spécialiste.

Il est recommandé d'évaluer le rythme cardiaque et la tension artérielle et de l'enregistrer avant de commencer le traitement, au cours du traitement, et après chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois afin de détecter la possibilité d'une augmentation cliniquement importante. Chez l'enfant, il est recommandé d'utiliser des courbes de percentiles. Chez l'adulte, il convient de respecter les directives actuelles de référence pour l'hypertension.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves et pour lesquels une augmentation potentiellement cliniquement importante de la tension artérielle ou du rythme cardiaque pourrait aggraver l'état du patient (voir rubrique 4.3 Contre-indications – Troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves). L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la pathologie sous-jacente pourrait s'aggraver en cas d'augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, tels que les patients présentant une hypertension, une tachycardie ou une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire.

Les patients présentant des symptômes tels que palpitations, douleur thoracique à l'effort, syncope non expliquée, dyspnée ou autres symptômes qui suggèrent une maladie cardiaque lors d'un traitement par atomoxétine doivent rapidement subir un examen cardiaque par un spécialiste.

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

Une hypotension orthostatique a également été observée. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypotension ou dans les situations associées à des variations brutales du rythme cardiaque ou de la tension artérielle.

Effets cérébrovasculaires

Une évaluation des signes et symptômes neurologiques doit être réalisée à chaque visite chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires de développer des troubles cérébrovasculaires (tels que des antécédents de maladies cardiovasculaires, des médicaments augmentant la pression artérielle).

Effets hépatiques

Des cas spontanés d'atteintes hépatiques se traduisant par une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine avec ictère ont été très rarement rapportés. De très rares cas d'atteintes hépatiques graves, y compris des insuffisances hépatiques aiguës, ont également été rapportés. Le traitement par Strattera doit être arrêté chez les patients présentant un ictère ou chez qui les analyses biologiques mettent en évidence une atteinte hépatique et Strattera ne doit pas être réadministré.

Symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques ou maniaques tels des hallucinations, du délire, de la manie ou de l'agitation chez des patients sans antécédents de maladie psychotique ou maniaque apparaissant pendant le traitement peuvent être causés par la prise d'atomoxétine aux doses usuelles. Si de tels symptômes apparaissent, il faudra envisager un rôle causal possible de l'atomoxétine et l'arrêt du traitement. La possibilité que Strattera puisse causer l'exacerbation de symptômes psychotiques ou maniaques pré-existants ne peut pas être exclue.

Comportement agressif, hostile et labilité émotionnelle

Un comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) a été plus fréquemment observé au cours des études cliniques chez les enfants, adolescents et adultes traités par Strattera par rapport à ceux traités par placebo. Dans les essais cliniques, une labilité émotionnelle a été observée plus fréquemment chez les enfants traités par Strattera par rapport à ceux traités par placebo. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif, d'hostilité ou de labilité émotionnelle.

Des cas graves ont été rapportés concernant des patients pédiatriques, notamment des cas d'agression physique, de comportement menaçant et d'idées de faire du mal à autrui. Il convient de conseiller aux familles et aux soignants des patients pédiatriques traités par atomoxétine d'alerter immédiatement un professionnel de santé si des changements importants de l'humeur ou du comportement sont observés, en particulier après l'instauration du traitement ou une modification de la dose. Les médecins doivent évaluer la nécessité d'ajuster la dose ou d'interrompre le traitement chez les patients présentant des changements de comportement.

Réactions allergiques possibles

Bien que peu fréquentes, des réactions allergiques, telles que réaction anaphylactique, éruption cutanée, œdème angioneurotique et urticaire, ont été rapportées chez des patients prenant de l'atomoxétine.

Convulsions

L'atomoxétine présente un risque convulsif potentiel. L'atomoxétine devrait être introduite avec prudence chez les patients avec des antécédents convulsifs. Il faut envisager l'interruption du traitement par atomoxétine chez tout patient développant des convulsions ou

si le patient présente une augmentation de la fréquence des convulsions pour lesquelles toute autre cause est exclue.

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 gastro-intestinaux.

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

La croissance et le développement doivent être surveillés chez les enfants et les adolescents pendant le traitement par atomoxétine. En cas de traitement prolongé, les patients doivent être surveillés et la diminution ou l'arrêt du traitement doit être envisagé chez les enfants et les adolescents ne présentant pas une croissance ou une prise de poids satisfaisante.

Les données cliniques ne suggèrent pas un effet délétère de l'atomoxétine sur les fonctions cognitives ou la maturation sexuelle ; toutefois les données disponibles à long terme sont limitées. Les patients nécessitant un traitement à long terme devront donc être soigneusement surveillés.

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

Dans une étude contrôlée incluant des patients pédiatriques présentant un TDAH associé à des comorbidités de type tics moteurs chroniques ou syndrome Gilles de la Tourette, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de leurs tics par rapport aux patients sous placebo. Dans une étude contrôlée chez des adolescents présentant un TDAH et un trouble dépressif majeur associé, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de la dépression par rapport aux patients sous placebo. Dans deux études contrôlées (l'une chez des patients pédiatriques et l'autre chez des patients adultes) conduites chez des patients présentant un TDAH et des troubles anxieux comorbides, les patients sous atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de leur anxiété par rapport aux patients sous placebo.

Après commercialisation, de rares cas d'anxiété, de dépression ou d'humeur dépressive et de très rares cas de tics ont été rapportés chez des patients traités par atomoxétine (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par atomoxétine pour un TDAH doivent être suivis pour l'apparition ou l'aggravation de symptômes d'anxiété, d'humeur dépressive, de dépression ou de tics.

Population pédiatrique de moins de 6 ans

Strattera ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans étant donné que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Autre indication thérapeutique

Strattera n'est pas indiqué dans le traitement d'épisodes dépressifs majeurs et/ou de l'anxiété. En effet, les résultats d'essais cliniques menés chez des adultes présentant une affection de ce type mais sans TDAH, n'ont révélé aucun effet par rapport au placebo (voir rubrique 5.1).

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

Effets des autres substances sur l'atomoxétine

IMAO

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée avec les IMAO (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP2D6 (SSRI (par exemple fluoxétine, paroxétine, quinidine, terbinafine)

Chez les patients recevant ces médicaments, l'exposition à l'atomoxétine peut être augmentée 6 à 8 fois et la concentration à l'état d'équilibre (C_{ss} max) peut être 3 à 4 fois plus élevée car l'atomoxétine est métabolisée par la voie CYP2D6. Une titration posologique plus lente et une posologie finale moins élevée d'atomoxétine peuvent être nécessaires chez les patients prenant déjà un médicament inhibiteur du CYP2D6. Si un inhibiteur du CYP2D6 est prescrit ou arrêté après la titration jusqu'à la dose optimale d'atomoxétine, la réponse clinique et la tolérance doivent être réévaluées afin de déterminer si un nouvel ajustement de la dose est nécessaire.

La précaution est de rigueur lorsque l'atomoxétine est associée à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 autres que du CYP2D6 chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 étant donné que le risque d'augmentation cliniquement significative des taux d'atomoxétine n'est pas connu chez l'homme.

Salbutamol (ou autres bêta₂ agonistes)

En raison d'une possible potentialisation de l'action du salbutamol sur le système cardiovasculaire, l'atomoxétine doit être administrée avec prudence chez les patients traités par de fortes doses de salbutamol (ou autres bêta₂ agonistes) en nébulisation soit par voie systémique (orale ou intraveineuse).

Des observations contradictoires ont été trouvées pour cette interaction. Le salbutamol administré par voie systémique (600 µg i.v ; en 2 heures) en association avec l'atomoxétine (60 mg 2 fois par jour pendant 5 jours) a induit une accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la tension artérielle. Ces effets ont été le plus marqués après l'administration concomitante initiale de salbutamol et d'atomoxétine mais sont redevenus normaux après 8 heures. Cependant, dans une étude séparée chez des sujets sains adultes de type asiatique, métaboliseurs rapides de l'atomoxétine, les effets d'une dose inhalée de salbutamol (200 µg) sur le rythme cardiaque et sur la tension artérielle n'ont pas été augmentés par l'administration concomitante à court terme d'atomoxétine (80 mg, 1 fois par jour pendant 5 jours). De même, le rythme cardiaque après de multiples inhalations de salbutamol (800 µg) n'était pas différent en présence ou en absence d'atomoxétine.

L'attention doit être attirée sur la nécessité d'une surveillance du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Un ajustement de la posologie de l'atomoxétine ou du salbutamol (ou d'un autre agoniste bêta₂) peut être justifié en cas d'augmentation significative du rythme cardiaque ou de la tension artérielle lors de l'administration concomitante de ces deux médicaments.

Il existe un risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT lorsque l'atomoxétine est administrée avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT (tels que neuroleptiques,

anti-arythmiques de classe I et de classe III, moxifloxacine, érythromycine, méthadone, méfloquine, antidépresseurs tricycliques, lithium ou cisapride), avec des médicaments induisant un déséquilibre électrolytique (tels que les diurétiques thiazidiques) et avec les médicaments qui inhibent le CYP2D6.

Il existe un risque potentiel de convulsions avec l'atomoxétine. La prudence est de mise lors de l'usage concomitant de médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (tels que les antidépresseurs tricycliques ou SSRI, neuroleptiques, phénothiazines ou butyphénone, méfloquine, chloroquine, bupropion ou tramadol) (voir rubrique 4.4). De plus, la prudence est de rigueur lors de l'arrêt d'un traitement concomitant avec des benzodiazépines à cause d'un risque potentiel de convulsions lors du sevrage.

Médicaments antihypertenseurs

L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence en cas d'association avec des médicaments antihypertenseurs. En raison d'une augmentation possible de la pression artérielle, l'atomoxétine peut diminuer l'efficacité de médicaments anti-hypertenseurs ou des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension. Il faudra veiller à surveiller la tension artérielle et reconsidérer le traitement par atomoxétine et un médicament anti-hypertenseur en cas de changements significatifs de la tension artérielle.

Agents vasopresseurs ou médicaments augmentant la pression artérielle

A cause d'une augmentation possible des effets sur la tension artérielle, l'atomoxétine doit être utilisée avec précaution avec les substances vasopressives ou les médicaments pouvant augmenter la tension artérielle (comme le salbutamol). Il faudra veiller à surveiller la tension artérielle et à revoir le traitement soit de l'atomoxétine, soit des agents vasopresseurs, en cas de changements significatifs de la tension artérielle.

Substances ayant un effet noradrénergique

Les substances ayant un effet noradrénergique doivent être utilisées avec précaution lorsqu'elles sont administrées en même temps que l'atomoxétine, compte tenu de la possibilité d'une addition ou d'une synergie de leurs effets pharmacologiques. Exemples : antidépresseurs tels que l'imipramine, la venlafaxine et la mirtazapine ou desdécongestionnants de type pseudoéphédrine ou phényléphrine.

Substances ayant un effet sur le pH gastrique

Les substances qui élèvent le pH gastrique (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium, oméprazole) n'ont pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'atomoxétine.

Substances fortement liées aux protéines plasmatiques

Lors des études in vitro réalisées, aux concentrations thérapeutiques, avec l'atomoxétine et d'autres substances fortement liées aux protéines plasmatiques, la warfarine, l'acide acétylsalicylique, la phénytoïne ou le diazépam n'ont pas eu d'effet sur la fixation 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.

Médicaments sérotoninergiques

L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence en association avec des médicaments sérotoninergiques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des opioïdes tels que le tramadol, et des antidépresseurs tétracycliques ou tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont en général pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les informations disponibles sur les effets cliniques d'une exposition à l'atomoxétine durant la grossesse sont limitées. Ces données sont insuffisantes pour conclure soit à une association, soit à une absence d'association entre l'atomoxétine et une issue négative de la grossesse et/ou de l'allaitement.

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

Allaitement

L'atomoxétine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. On ignore si l'atomoxétine est excrétée dans le lait maternel chez la femme. En l'absence de données, 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 concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont limitées. Stratterra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, une somnolence et des sensations vertigineuses ont été rapportées plus fréquemment chez les patients pédiatriques ou adultes sous atomoxétine que chez ceux sous placebo. En conséquence, les patients doivent être prudents lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine dangereuse, jusqu'à ce qu'ils se soient assurés que leurs performances ne sont pas altérées par l'atomoxétine.

4.8 Effets indésirables

Population pédiatrique

Résumé du profil de sécurité

Dans les études pédiatriques contrôlées versus placebo, maux de tête, douleurs abdominales¹ et baisse de l'appétit sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par l'atomoxétine, respectivement chez environ 19 %, 18 % et 16 % des patients, mais ils entraînent rarement l'arrêt du traitement (respectivement 0,1% des patients pour les maux de tête, 0,2 % des patients pour les douleurs abdominales et 0,0 % pour la baisse de l'appétit). Les douleurs abdominales et la baisse de l'appétit sont habituellement transitoires.

En association à une baisse de l'appétit, un retard de croissance, tant en termes de poids que de stature, a été décrit en début de traitement dans certains cas. En moyenne, après une baisse initiale de la croissance du poids et de la stature, les patients traités par atomoxétine ont récupéré - après un traitement au long cours- la moyenne staturo-pondérale, prédite dans les courbes de base.

Des nausées, des vomissements et de la somnolence² peuvent survenir chez environ 10% à 11 % des patients, surtout pendant le premier mois de traitement. Cependant, ces épisodes ont été généralement d'intensité faible à modérée, transitoires, et n'ont pas entraîné un nombre significatif d'arrêts de traitement (taux d'arrêt $\leq 0,5$ %).

Tant dans les études pédiatriques que chez l'adulte, contrôlées vs placebo, les patients traités par atomoxétine ont présenté une augmentation du rythme cardiaque et une augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique (voir rubrique 4.4).

En raison de l'effet de l'atomoxétine sur le système noradrénergique, des hypotensions orthostatiques (0,2%,) et des syncopes (0,8%), ont été rapportées chez les patients prenant de l'atomoxétine. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence dans toutes les situations pouvant prédisposer les patients à une hypotension.

Le tableau suivant des effets indésirables est basé sur le recueil des effets indésirables et des analyses de laboratoire au cours des études cliniques et sur le recueil de notifications spontanées lors d'expériences post-marketing chez les enfants et chez les adolescents

Tableau des effets indésirables

Estimation des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$).

Classe d'organe	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$	Indéterminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse de l'appétit.	Anorexie (perte d'appétit).			
Affections psychiatriques		Irritabilité, fluctuations de l'humeur, insomnies ³ , agitation*, anxiété, dépression et humeur dépressive*, tics*.	Evènements de type suicidaire Agressivité hostilité, labilité émotionnelle* *, psychose (y compris hallucinations) *.		Le bruxisme ⁵
Affections du système nerveux	Maux de tête, somnolence ²	Sensation de vertige.	Syncope, tremblements migraine, paresthésies * hypoesthésie *, convulsions**.		
Affections oculaires		Mydriase.	Vision trouble		

Affections cardiaques			Palpitations, tachycardie sinusale, allongement de l'intervalle QT**.		
Affections vasculaires				Phénomène de Raynaud.	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (voir rubrique 4.4)		
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales ¹ , vomissements, nausées.	Constipation, dyspepsie.			
Affections hépatobiliaires			Augmentation de la bilirubinémie*.	Tests fonctionnels hépatiques anormaux/élevés, ictère, hépatite, atteinte hépatique, insuffisance hépatique aiguë*.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatose, prurit	Hyperhidrose, réactions allergiques.		
Affections rénales et urinaires				Hésitation à la miction, rétention urinaire.	
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme, douleur génitale masculine.	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, léthargie. Douleur thoracique (voir rubrique 4.4)	Asthénie.		
Investigations	Augmentation de la tension artérielle ⁴ , augmentation du rythme cardiaque ⁴ .	Perte de poids.			

¹ Inclut également douleur abdominale supérieure, inconfort au niveau de l'estomac, inconfort abdominal et inconfort épigastrique.

² Inclut également la sédation.

³ Inclut les insomnies en début, milieu et fin de nuit (éveil matinal précoce).

⁴ Les résultats du rythme cardiaque et la tension artérielle sont basés sur la mesure des signes vitaux.

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 rubrique 4.4 et rubrique 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: baisse de l'appétit (24,1% des ML, 17,0% des MR) ; insomnie combinée (incluant insomnie, insomnie en milieu de nuit et troubles de l'endormissement 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), excoriation (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 matinal précoce (2,3% des ML, 0,8% des MR) ; mydriase (2,0% des ML, 0,6% des MR). Bien que l'effet suivant ne réponde pas aux critères cités plus hauts, il convient toutefois de le mentionner : désordre d'anxiété généralisée (0,8% des ML, 0,1% des MR). De plus, dans les études jusqu'à 10 semaines, la perte de poids a été plus importante chez les patients ML (en moyenne 0,6 kg chez les patients MR et 1,1 kg chez les patients ML).

Adultes

Résumé du profil de sécurité

Lors des essais cliniques menés chez des adultes souffrant de TDAH, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par atomoxétine ont concerné les classes de système d'organes suivantes : affections gastro-intestinales, affections du système nerveux et affections psychiatriques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été les suivants : diminution de l'appétit (14,9 %), insomnie (11,3 %), céphalées (16,3 %), sécheresse de la bouche (18,4 %) et nausées (26,7 %). La majorité de ces effets était d'intensité légère à modérée. Les nausées, les insomnies, la fatigue et les céphalées étaient les effets indésirables d'intensité sévère le plus fréquemment rapportés. La rétention urinaire ou l'hésitation à la miction survenant chez l'adulte doivent être considérées comme potentiellement liées à l'atomoxétine.

Le tableau suivant des effets indésirables est basé sur le recueil des effets indésirables et des analyses de laboratoire au cours des études cliniques et des expériences post-marketing chez les adultes.

Tableau des effets indésirables

Estimation des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$).

Classe d'organe	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $> 1/1,000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse de l'appétit.			
Affections psychiatriques	Insomnie ² .	Agitation*, baisse de la libido, troubles du sommeil, dépression et humeur dépressive, * anxiété.	Événements de type suicidaire*, agressivité, hostilité et labilité émotionnelle*, agitation, tics*.	Psychose (y compris hallucinations) **.
Affections du système nerveux	Maux de tête.	Sensation de vertige, dysgueusie, paresthésie, somnolence (y compris sédation), tremblements.	Syncope, migraine, hypoesthésie*.	Convulsions **.
Affections oculaires			Vision trouble	
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie.	Allongement de l'intervalle QT**.	
Affections vasculaires		Rougissemments, bouffées vasomotrices.	Extrémités froides.	Phénomène de Raynaud.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale, nausées.	Douleurs abdominales ¹ , constipation, dyspepsie, flatulence, vomissements.		
Affections hépatobiliaires				Tests fonctionnels hépatiques anormaux/élevés, ictère, hépatite, atteinte hépatique, insuffisance hépatique

				aiguë, augmentation de la bilirubinémie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatose, Hyperhidrose, rash.	Réactions allergiques, ⁴ prurit, urticaire,	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			spasmes musculaires.	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, pollakiurie, hésitation à la miction, rétention urinaire.	Miction impérieuse.	
Affections des organes de reproductions et du sein		Dysménorrhée, troubles de l'éjaculation, dysfonction érectile, prostatite, douleur génitale masculine.	Anéjaculation, irrégularités menstruelles, orgasme anormal.	Priapisme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue, léthargie, frissons, sensation d'énervement, irritabilité, soif.	Sensation de froid. Douleur thoracique (voir rubrique 4.4)	
Investigations	Augmentation de la tension artérielle ³ , augmentation du rythme cardiaque ³	Perte de poids.		

¹ inclut également douleur abdominale supérieure, inconfort au niveau de l'estomac, inconfort abdominal et inconfort épigastrique.

² inclut également troubles de l'endormissement, insomnie en milieu et fin de nuit (éveil matinal précoce).

³ les résultats du rythme cardiaque et la tension artérielle sont basés sur la mesure des signes vitaux.

⁴ inclut également réactions anaphylactiques et œdème de Quincke.

** voir rubrique 4.4

*** voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5

Métaboliseurs lents du CYP2D6 (ML)

Les effets indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6 et étaient statistiquement significativement plus fréquents chez ces patients que chez les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6: vision trouble (3,9 % des ML et 1,3 % des MR), sécheresse de la bouche (34,5 % des ML, 17,4 % des MR), constipation (11,3 % des ML, 6,7 % des MR), sensation d'énervement (4,9 % des ML, 1,9 % des MR), baisse de l'appétit (23,2 % des ML, 14,7 % des MR), tremblements (5,4 % des ML, 1,2 % des MR), insomnies (19,2 % des ML, 11,3 % des MR), troubles du sommeil (6,9 % des ML, 3,4 % des MR), insomnies en milieu de nuit (5,4 % des ML, 2,7 % des MR), insomnies en fin de nuit (3 % des ML, 0,9 % des MR), rétention urinaire (5,9 % des ML, 1,2 % des MR), dysfonction érectile (20,9 % des ML, 8,9 % des MR), troubles de l'éjaculation (6,1 % des ML, 2,2 % des MR), hyperhidrose (14,8 % des ML, 6,8 % des MR), extrémités froides (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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Au cours de la période post-marketing, il y a eu des rapports de surdosage non fatal aigu et chronique d'atomoxétine seule. Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors des surdosages aigus et chroniques étaient symptômes gastro-intestinaux, somnolence, sensations vertigineuses, tremblements et comportement anormal. Hyperactivité et agitation ont également été rapportées. Des signes et symptômes compatibles avec une stimulation faible à modérée du système nerveux sympathique (par exemple tachycardie, élévation de la tension artérielle, mydriase, sécheresse buccale) ont aussi été observés et des cas de prurit et de rash ont également été rapportés. La plupart de ces effets étaient d'intensité faible à modérée. Dans certains cas de surdosage avec l'atomoxétine, des crises d'épilepsie et, très rarement, un allongement de l'intervalle QT et un syndrome sérotoninergique ont été rapportés.. Des surdosages fatals, aigus impliquant une ingestion mixte d'atomoxétine et d'au moins un autre médicament ont été rapportés.

Il y a une expérience clinique limitée, dans les études cliniques, pour les surdosages à l'atomoxétine.

Prise en charge

Une libération des voies aériennes doit être pratiquée. Le charbon actif peut être utile pour limiter l'absorption si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion. Un monitoring cardiovasculaire et une surveillance des fonctions vitales sont recommandés en complément d'un traitement symptomatique et de mesures supportives appropriés. Le patient doit rester en observation pendant un minimum de 6 heures. L'atomoxétine étant fortement liée aux

protéines plasmatiques, il est peu vraisemblable que la dialyse soit bénéfique en cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques - 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, mécanisme d'action supposé, mais sans d'effet direct sur les transporteurs de la sérotonine ou de la dopamine. L'atomoxétine a une affinité minimale 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 l'atomoxétine, ce métabolite exerce également une activité inhibitrice sur le transporteur de la sérotonine. Cependant, un quelconque effet sur ce transporteur est vraisemblablement minime car la majeure partie de la 4-hydroxyatomoxétine continue à être métabolisée de sorte que sa concentration plasmatique est beaucoup plus basse (1 % de la concentration en atomoxétine chez les patients métaboliseurs rapides et 0,1 % de la concentration en atomoxétine chez les patients métaboliseurs lents). La N-déméthylatomoxétine a une activité pharmacologique considérablement plus faible que l'atomoxétine. Ce composé circule dans le plasma à faible concentration chez les sujets métaboliseurs rapides et à des concentrations comparables à celles de l'atomoxétine (molécule mère) à l'état d'équilibre, chez les sujets métaboliseurs lents.

L'atomoxétine n'est pas un psychostimulant et n'est pas un dérivé amphétaminique. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant le potentiel d'abus médicamenteux chez l'adulte, le type de réponse des patients traités par l'atomoxétine n'était pas évocateur de propriétés stimulantes ou euphorisantes.

Efficacité et sécurité cliniques

Population pédiatrique

Strattera a été étudié dans des études cliniques portant sur plus de 5 000 enfants et adolescents avec TDAH. L'efficacité à court terme de Strattera dans le traitement du TDAH a initialement été établie dans six études cliniques randomisées d'une durée de six à neuf semaines, en double aveugle et contrôlées contre un placebo. Les signes et symptômes du TDAH ont été évalués en comparant les changements moyens entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur sous traitement chez les patients des groupes Strattera et placebo. Dans chacune des six études, l'atomoxétine était du point de vue statistique significativement supérieur au placebo pour la réduction des signes et symptômes du TDAH.

De plus, l'efficacité de l'atomoxétine dans le maintien d'une réponse aux symptômes a été démontrée dans une étude contrôlée versus placebo, d'une durée d'un an, portant sur 400 enfants et adolescents et conduite principalement en Europe (approximativement 3 mois de traitement à court terme en ouvert, suivis de 9 mois de traitement de maintenance en double aveugle, contrôlé versus placebo). La proportion des patients rechutant après un an était de 18.7% et 31.4% (respectivement, dans les groupes atomoxétine et placebo). Les patients qui

ont poursuivi leur traitement pendant 6 mois supplémentaires au-delà de 1 an de traitement par atomoxétine étaient moins susceptibles de rechuter ou de subir un retour partiel des symptômes par rapport aux patients qui ont interrompu le traitement ou qui sont passés au placebo (respectivement 2 % versus 12 %). Chez les enfants et les adolescents le bénéfice du traitement devra être évalué périodiquement lorsqu'il est envisagé à long terme.

Strattera a démontré son efficacité en prise quotidienne unique et en plusieurs prises séparées, administrées le matin et en fin d'après-midi ou en début de soirée. Strattera, administré une fois par jour, a démontré une réduction des symptômes du TDAH, évalués par les professeurs et les parents, statistiquement significativement plus importante par rapport au placebo.

Etudes versus comparateur actif

Dans une étude pédiatrique randomisée, en double aveugle, avec des groupes parallèles, d'une durée de 6 semaines évaluant la non-infériorité de l'atomoxétine versus une formulation à libération prolongée standard de méthylphénidate, le comparateur a été associé à un taux de réponse supérieur par rapport à 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 ($p=0,016$). Cependant, les patients non répondeurs aux stimulants étaient exclus de cette étude.

Population adulte

Strattera a été étudié dans des essais portant sur plus de 4 800 adultes satisfaisant aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le TDAH. Six essais randomisés et contrôlés par placebo menés en double aveugle sur dix à seize semaines ont démontré l'efficacité à court terme de Strattera dans le traitement du TDAH chez l'adulte. L'évaluation des signes et symptômes de TDAH a reposé sur une comparaison des changements moyens intervenus entre l'état de départ et la dernière évaluation chez les patients sous atomoxétine et chez ceux sous placebo. Chacun des six essais a mis en évidence une supériorité statistiquement significative de l'atomoxétine par rapport au placebo en termes de réduction des signes et symptômes du TDAH (Tableau X). Dans ces 6 études relatives à l'efficacité à court terme, des améliorations significativement plus marquées sur le plan statistique de l'impression globale clinique de la gravité (CGI-S) ont été observées lors de l'évaluation finale chez les patients sous atomoxétine par rapport à ceux sous placebo et les capacités fonctionnelles liées au TDAH ont été également améliorées de façon statistiquement significative dans les 3 études dans lesquelles ces critères ont été examinés (Tableau X). L'efficacité à long terme a été confirmée par 2 études d'une durée de six mois, contrôlées par placebo, mais n'a pas été démontrée par une troisième étude (Tableau X).

Tableau X Changements moyens des mesures de l'efficacité dans les études contrôlées par placebo

		Changements par rapport à l'état de départ chez les patients avec au moins une évaluation après l'état de départ (LOCF)							
		N	CAARS-Inv:SV ou AISRS ^a		CGI-S		AAQoL		
Etude	Traitement			Changement moyen	p	Changement moyen	p	Changement moyen	p
Etudes relatives à l'efficacité immédiate									
LYAA	ATX PBO	13 3 13 4	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-	
LYAO	ATX PBO	12 4 12 4	-10,5 -6,7	0,002	-0,9 -0,5	0,002	-	-	
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-1,0 -0,7	0,048	-	-	
LYDQ	ATX PBO	17 1 15 8	-8,7 -5,6	<0,00 1	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030	
LYDZ	ATX PBO	19 2 19 8	-10,7 -7,2	<0,00 1	-1,1 -0,7	<0,00 1	15,8 11,0	0,005	
LYEE	ATX PBO	19 1 19 5	-14,3 -8,8	<0,00 1	-1,3 -0,8	<0,00 1	12,83 8,20	<0,00 1	
Etudes relatives à l'efficacité à long terme									
LYBV	ATX PBO	18 5 10 9	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045	
LYCU	ATX PBO	21 4 21 6	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004	
LYCW	ATX PBO	11 3 12 0	-14,3 -8,3	<0,00 1	-1,2 -0,7	<0,00 1	-	-	

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 de cotation par l'investigateur des symptômes du TDAH chez l'adulte; ATX = atomoxétine; *CAARS-Inv:SV* = questionnaire de Connors pour le TDAH, cotation par l'investigateur,

version de dépistage, score total des symptômes de TDAH; *CGI-S* = impression globale clinique de la gravité ; LOCF = la 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 utilisant une méthode de report de la dernière évaluation pour les patients sans mesure à la fin de l'étude (c'est-à-dire tous les patients traités), les résultats étaient conformes à ceux présentés sous le Tableau X.

Dans les analyses des réponses cliniquement significatives observées dans l'ensemble des 6 études relatives à l'efficacité immédiate et dans les deux études qui ont confirmé l'efficacité à long-terme, et qui utilisaient plusieurs définitions *a priori* et *post hoc*, les patients traités par l'atomoxétine présentaient toujours, et d'une manière statistiquement significative, des taux de réponse plus élevés que ceux traités par placebo (Tableau Y).

Tableau Y Nombre (n) et pourcentage de patients qui satisfont aux critères de réponse dans les études contrôlées par placebo, groupées

Réponse dans les études contrôlées par placebo, groupées							
Groupe	Traitement	Réponse définie par une amélioration d'au moins 1 point sur l'échelle <i>CGI-S</i>			Réponse définie par une amélioration de 40% sur le critère <i>CAARS-Inv:SV</i> lors de l'évaluation finale		
		N	n (%)	p	N	n (%)	p
Etudes en aigu groupées ^a							
	ATX	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347	<0,001
	PBO	652	283 (43,4%)		851	(41,3%)	
						215 (25,3%)	
Etudes à long terme groupées ^a							
	ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292	<0,001
	PBO	611	301 (49,3%)		557	(44,0%)	
						175 (31,4%)	

^aInclut toutes les études du Tableau X à l'exception de ce qui suit: l'analyse de la réponse à court terme pour l'impression globale clinique de la gravité à court terme a exclu 2 études chez des patients présentant des pathologies concomitantes (étude LYBY, étude LYDQ); l'analyse de la réponse à court terme sur l'échelle *CAARS* a exclu 1 étude qui n'a pas utilisé cette échelle (étude LYBY).

Deux des études relatives à l'efficacité à court terme ont porté sur des patients présentant un TDAH compliqué par un alcoolisme ou une anxiété sociale et ont démontré une amélioration des symptômes du TDAH. Dans l'étude menée chez des patients qui présentaient un problème d'alcoolisme comorbide, il n'y avait aucune différence entre l'atomoxétine et le placebo en termes de comportements face à l'alcool. Dans l'étude menée chez des patients qui présentaient une pathologie anxieuse comorbide, le traitement par l'atomoxétine ne s'est pas accompagné d'une aggravation de la pathologie anxieuse comorbide.

Le maintien de l'efficacité de l'atomoxétine sur les symptômes a été démontré dans une étude où, après une période initiale de traitement actif de 24 semaines, les patients répondant aux critères de réponse cliniquement significative (définie par une amélioration à la fois des scores *CAARS-Inv:SV* et *CGI-S*) ont été randomisés pour recevoir un traitement par atomoxétine ou par placebo en double aveugle pendant 6 mois supplémentaires. A la fin des 6 mois, un plus grand pourcentage de patients traités par atomoxétine ont répondu aux critères de maintien d'une réponse clinique satisfaisante par rapport aux patients sous placebo (64,3% vs. 50,0 %; p=0,001). Le maintien des capacités fonctionnelles a été significativement supérieur sur le plan statistique chez les patients sous atomoxétine par rapport à ceux sous placebo, comme démontré par un changement moyen moindre du score total obtenu au questionnaire d'évaluation de la Qualité de vie chez l'adulte présentant un TDAH (AAQoL) rempli à intervalles de 3 mois (p=0,003) et de 6 mois (p=0,002).

Étude sur l'intervalle QT/QTc

Une étude approfondie sur le QT/QTc, conduite chez des adultes sains métaboliseurs lents du CYP2D6 (ML) recevant jusqu'à 60 mg deux fois par jour d'atomoxétine a montré qu'à des concentrations maximales attendues l'effet de l'atomoxétine sur l'intervalle QTc n'était pas significativement différent de celui du placebo. Il y a eu une légère augmentation de l'intervalle QTc aux concentrations plus élevées d'atomoxétine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'atomoxétine chez les enfants et adolescents sont similaires à celles observées chez les adultes. Les propriétés pharmacocinétiques de l'atomoxétine n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans.

Des études pharmacocinétiques ont démontré une bioéquivalence entre les capsules et la solution buvable.

Absorption

L'atomoxétine est rapidement et presque totalement absorbée après administration orale, atteignant une concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) environ 1 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue de l'atomoxétine après l'administration orale était comprise entre 63 % et 94 % en fonction des variations interindividuelles du faible métabolisme de premier passage. L'atomoxétine peut être administrée avec ou sans aliments.

Distribution

L'atomoxétine est largement distribuée et fortement (98 %) liée aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine.

Biotransformation

L'atomoxétine subit une biotransformation principalement par la voie enzymatique du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Les individus avec une activité réduite de cette voie métabolique (métaboliseurs lents) représentent environ 7% de la population caucasienne et ont des concentrations plasmatiques d'atomoxétine supérieures en comparaison avec les individus avec une activité enzymatique normale (métaboliseurs rapides). Pour les métaboliseurs lents, l'aire sous la courbe (AUC) de l'atomoxétine est approximativement 10 fois plus grande et la concentration maximale à l'état d'équilibre ($C_{ss, max}$) est environ 5 fois supérieure à celle des métaboliseurs rapides.

Le principal métabolite oxydatif formé est la 4-hydroxyatomoxétine, qui est rapidement glucuroconjugée. 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, chez les patients présentant un déficit en CYP2D6, la formation de la 4-hydroxyatomoxétine peut être opérée par plusieurs autres enzymes du cytochrome P450, mais à un rythme plus lent. L'atomoxétine à des doses thérapeutiques n'inhibe pas et n'induit pas le CYP2D6.

Enzymes du cytochrome P450 : L'atomoxétine n'a pas entraîné d'inhibition ni d'induction clinique significative des enzymes du cytochrome P450, y compris CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 et CYP2C9.

Elimination

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 pour l'intervalle de doses étudiées aussi bien chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

Populations spécifiques

L'insuffisance hépatique résulte en une clairance réduite de l'atomoxétine, une augmentation du taux d'atomoxétine (AUC multipliée par 2 dans une insuffisance modérée et par 4 dans une insuffisance sévère), et un temps de demi-vie prolongé de la substance mère en comparaison avec les personnes contrôles avec le même génotype métaboliseur rapide du CYP2D6. Chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child Pugh Class B and C) les doses initiales et les doses cibles devraient être ajustées (voir rubrique 4.2).

La moyenne des concentrations plasmatiques en atomoxétine chez des patients avec une maladie rénale terminale était généralement plus élevée que la moyenne chez les patients sains, illustrées par des augmentations de concentrations maximales –C_{max}- (différence de 7%) et d'aire sous la courbe -AUC_{0-∞} (environ 65% de différence). Après l'ajustement pour le poids corporel les différences entre les 2 groupes ont diminué. La pharmacocinétique de l'atomoxétine et de ces métabolites chez les individus avec une insuffisance rénale terminale suggère qu'un ajustement de dose ne serait pas nécessaire (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, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Suite à la limitation de dose imposée par la réponse clinique (ou pharmacologique excessive) des animaux à la substance associée avec les différences métaboliques selon les espèces, les doses maximales tolérées chez les animaux utilisés en études non cliniques ont produit des taux d'atomoxétine similaires, égaux ou légèrement supérieurs à ceux obtenus chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 aux doses journalières maximum recommandées.

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

Des lapines gestantes ont reçu par gavage des doses d'atomoxétine allant jusqu'à 100 mg/kg/jour durant la période d'organogenèse. A cette dose, il a été observé, dans une étude sur trois, une diminution du nombre de fœtus vivants, une augmentation des résorptions précoces et une légère augmentation de l'incidence d'artères carotides atypiques et d'absence de l'artère sous-clavière. Ces résultats ont été observés à des doses causant une légère toxicité maternelle. L'incidence de ces observations se situe parmi les valeurs contrôles déjà observées. La dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. L'exposition à l'atomoxétine non liée aux protéines plasmatiques (AUC) des lapins traités à la dose de 100 mg/kg/jour était approximativement 3,3 fois (métaboliseurs rapides du CYP2D6) et 0,4 fois (métaboliseurs lents du CYP2D6) celle mesurée chez les humains traités à la dose maximale de 1,4 mg/kg/jour. Les observations dans une des trois études sur les lapins sont équivoques et leur pertinence chez l'homme est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon pré-gélatinisé (maïs)
Diméticone

Enveloppe de la gélule

Laurylsulfate de sodium
Gélatine

Colorants de la coiffe de la gélule

10 mg: dioxyde de titane E 171
18 mg: oxyde de fer jaune E172
25 mg, 40 mg et 60 mg: FD&C Bleu 2 (Carmin d'indigo) E132 et dioxyde de titane E 171
80 mg et 100 mg : oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer rouge E172 et dioxyde de titane E171

Colorants du corps d'enveloppe de la gélule

60 mg: oxyde de fer jaune E172
10 mg, 18 mg, 25 mg et 80 mg : dioxyde de titane E 171
40 mg : FD&C Bleu 2 (Carmin d'indigo) E132 et dioxyde de titane E 171
100 mg : oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer rouge E172 et dioxyde de titane E171

Encre noire comestible SW-9008 ou encre noire comestible SW-9010 (contenant : gomme laque et oxyde de fer noir (E172))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en polyvinyle chlorure (PVC)/polyéthylène (PE)/ Polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE), recouverte d'un film aluminium.
Disponible en boîtes de 7, 14, 28 et 56 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les gélules ne sont pas destinées à être ouvertes. L'atomoxétine est un irritant oculaire. En cas de contact 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 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 MARCHE

Eli Lilly Benelux S.A.
Rue du Marquis, 1
1000 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Strattera 10 mg gélules : BE281766
- Strattera 18 mg gélule s: BE281775
- Strattera 25 mg gélule s: BE281784
- Strattera 40 mg gélules : BE281793
- Strattera 60 mg gélules BE281802
- Strattera 80 mg gélules : BE323985
- Strattera 100 mg gélules : BE323994

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

Date de première autorisation : 20/03/2006.

Date de dernier renouvellement : 27/05/2014.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Date de mise à jour du texte: 11/2024

Date d'approbation : 11/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (www.afmps.be).