

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 1. DÉSIGNATION DU MÉDICAMENT

Atomoxétine STADA 10 mg gélules  
Atomoxétine STADA 18 mg gélules  
Atomoxétine STADA 25 mg gélules  
Atomoxétine STADA 40 mg gélules  
Atomoxétine STADA 60 mg gélules  
Atomoxétine STADA 80 mg gélules  
Atomoxétine STADA 100 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

*Atomoxétine STADA 10 mg gélules*

Chaque gélule contient 10 mg d'atomoxétine sous la forme de 11,43 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

*Atomoxétine STADA 18 mg gélules*

Chaque gélule contient 18 mg d'atomoxétine sous la forme de 20,57 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

*Atomoxétine STADA 25 mg gélules*

Chaque gélule contient 25 mg d'atomoxétine sous la forme de 28,58 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

*Atomoxétine STADA 40 mg gélules*

Chaque gélule contient 40 mg d'atomoxétine sous la forme de 45,72 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

*Atomoxétine STADA 60 mg gélules*

Chaque gélule contient 60 mg d'atomoxétine sous la forme de 68,58 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

*Atomoxétine STADA 80 mg gélules*

Chaque gélule contient 80 mg d'atomoxétine sous la forme de 91,44 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

*Atomoxétine STADA 100 mg gélules*

Chaque gélule contient 100 mg d'atomoxétine sous la forme de 114,3 mg de chlorhydrate d'atomoxétine.

Pour la liste complète des autres composants, voir la section 6.1.

### 3. FORME GALÉNIQUE

Gélule

*Atomoxétine STADA 10 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 4 (longueur environ  $14,3 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure et supérieure opaque blanche.

*Atomoxétine STADA 18 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 3 (longueur environ  $15,9 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure opaque blanche et partie supérieure opaque jaune vif.

*Atomoxétine STADA 25 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 4 (longueur environ  $14,3 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure opaque blanche et partie supérieure opaque bleu clair.

*Atomoxétine STADA 40 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 3 (longueur environ  $15,9 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure et supérieure opaque bleu clair.

*Atomoxétine STADA 60 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 2 (longueur environ  $18 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure opaque jaune vif et partie supérieure opaque bleu clair.

*Atomoxétine STADA 80 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 2 (longueur environ  $18 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure opaque blanche et partie supérieure opaque orange.

*Atomoxétine STADA 100 mg gélules*

Gélule en gélatine dure taille 1 (longueur environ  $19,4 \pm 0,3$  mm) avec partie inférieure et supérieure opaque orange.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Domaines d'application

L'atomoxétine STADA est utilisée pour le traitement du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants à partir de 6 ans, chez les adolescents et chez les adultes dans le cadre d'un programme de traitement global. Le traitement doit être initié par un médecin ayant une expertise dans le traitement du TDAH, tel qu'un pédiatre, un spécialiste en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un psychiatre. Le diagnostic doit être établi conformément aux critères DSM ou aux directives CIM en vigueur.

Chez les adultes, il est nécessaire de confirmer que les symptômes du TDAH étaient déjà présents dans l'enfance. Une confirmation par un tiers est souhaitable et un traitement par atomoxétine STADA ne doit pas être initié s'il

n'est pas certain que des symptômes de TDAH étaient présents dans l'enfance. Le diagnostic ne peut pas être établi sur la base de la présence exclusive d'un seul ou de plusieurs symptômes du TDAH. Selon l'évaluation clinique du praticien, les symptômes du TDAH doivent être au moins modérés, caractérisés par des déficiences au moins modérées dans au moins deux domaines différents de la vie (par ex. niveau de fonctionnement social, académique et/ou professionnel), et donc concerner différents aspects de la vie.

Autres informations sur l'utilisation sûre du médicament Un programme de traitement complet comprend typiquement des mesures psychologiques, pédagogiques et sociales. Il est destiné à stabiliser les patients présentant un syndrome comportemental pouvant inclure les symptômes chroniques suivants dans leurs antécédents : courte durée d'attention, distraction, labilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée à sévère, symptômes neurologiques peu prononcés et résultats anormaux à l'EEG. L'apprentissage peut être affecté, mais pas nécessairement.

Un traitement médicamenteux n'est pas nécessaire chez tous les patients atteints de ce syndrome et la décision d'utiliser le médicament doit être fondée sur une évaluation très minutieuse de la gravité des symptômes ainsi que de l'atteinte par rapport à l'âge et à la persistance des symptômes du patient.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### **Posologie**

La dose totale quotidienne d'atomoxétine STADA peut être prise en une seule dose le matin. Les patients qui ne présentent pas de réponse clinique satisfaisante en termes de tolérance (par ex. nausées ou somnolence) ou d'efficacité lorsqu'ils prennent la dose quotidienne totale d'atomoxétine STADA une fois par jour peuvent bénéficier d'une prise de la moitié de la dose totale le matin et en fin d'après-midi ou en début de soirée.

### Adulte

Le traitement par atomoxétine STADA doit être débuté avec une dose quotidienne totale de 40 mg. Cette dose initiale doit être maintenue pendant au moins 7 jours avant d'augmenter la dose en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance. La dose d'entretien recommandée est de 80 à 100 mg par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 100 mg L'innocuité de doses uniques supérieures à 120 mg et de doses quotidiennes totales supérieures à 150 mg n'a pas été systématiquement étudiée.

### **Durée d'administration**

Un traitement par atomoxétine STADA ne doit pas être illimité dans le temps. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée au bout d'un an, surtout si le patient a obtenu un résultat thérapeutique stable et satisfaisant.

### **Arrêt du traitement**

Aucun symptôme de sevrage prononcé n'a été décrit dans les études cliniques. En cas d'effets indésirables notables, l'atomoxétine peut être arrêtée brutalement ; sinon, le médicament peut être administré de manière progressive sur une période appropriée.

## ***Groupes de patients spéciaux***

### Personnes âgées

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

### Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Class B), les doses initiales ainsi que les doses cibles visées doivent être réduites à 50 % de la dose habituelle. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Class C), les doses initiales ainsi que les doses cibles visées doivent être réduites à 25 % de la dose habituelle (voir section 5.2).

### Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la biodisponibilité de l'atomoxétine était augmentée d'environ 65 % par rapport aux patients en bonne santé. Cependant, aucune différence n'a été observée lorsque la biodisponibilité a été calculée sur la base de la dose en mg/kg. En conséquence, l'atomoxétine STADA peut être utilisée aux doses habituelles chez les patients TDAH souffrant d'une maladie rénale au stade terminal ou d'une insuffisance rénale moins sévère.

### « Métaboliseurs lents » du CYP2D6

Environ 7 % des personnes caucasiennes présentent un génotype correspondant à une enzyme CYP2D6 non fonctionnelle (appelé « métaboliseur lent du CYP2D6 »). Les patients présentant ce génotype présentent un taux d'atomoxétine plusieurs fois supérieur à celui des patients porteurs de l'enzyme fonctionnelle. Les « métaboliseurs lents » présentent donc un risque accru d'effets indésirables (voir sections 4.8 et 5.2). Chez les patients dont le génotype « métaboliseur lent » est connu, une dose initiale plus faible et une titration plus lente peuvent être envisagées.

### Enfants et adolescents

#### *Dosage chez les enfants et les adolescents jusqu'à 70 kg de poids corporel*

Le traitement par atomoxétine STADA doit être débuté avec une dose quotidienne totale d'env. 0,5 mg/kg. Cette dose initiale doit être maintenue pendant au moins 7 jours avant d'augmenter la dose en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance. La dose d'entretien recommandée est d'environ 1,2 mg/kg/jour (en fonction du poids du patient et des dosages disponibles de gélules d'atomoxétine). Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré pour des doses quotidiennes supérieures à 1,2 mg/kg. L'innocuité de doses individuelles supérieures à 1,8 mg/kg/jour et de doses quotidiennes totales supérieures à 1,8 mg/kg n'a pas été systématiquement étudiée. Dans certains cas, il peut être approprié de poursuivre le traitement à l'âge adulte.

#### *Dosage chez les enfants et les adolescents de plus de 70 kg de poids corporel*

Le traitement par atomoxétine STADA doit être débuté avec une dose quotidienne totale de 40 mg. Cette dose initiale doit être maintenue pendant au moins 7 jours avant d'augmenter la dose en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance. La dose d'entretien recommandée est de 80 mg par jour. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré pour des doses supérieures à 80 mg.

La dose journalière maximale recommandée est de 100 mg L'innocuité de doses uniques supérieures à 120 mg et de doses quotidiennes totales supérieures à 150 mg n'a pas été systématiquement étudiée.

#### *Enfants de moins de 6 ans*

La sécurité et l'efficacité de l'atomoxétine chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'Atomoxétine STADA ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 6 ans.

#### **Mode d'administration**

À prendre par voie orale. L'atomoxétine STADA peut être prise indépendamment des repas.

Les gélules ne doivent pas être ouvertes et leur contenu ne doit pas être retiré des gélules pour être pris d'une autre manière (voir section 4.4).

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres composants mentionnés dans la section 6.1.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée en combinaison avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Le traitement par un inhibiteur de la MAO doit être terminé depuis au moins 2 semaines avant d'utiliser l'atomoxétine. L'atomoxétine doit également être arrêtée pendant au moins 2 semaines avant de commencer un traitement avec un inhibiteur de la MAO.

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de 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 souffrant de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves. Les maladies cardiovasculaires graves peuvent inclure : hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante, angine de poitrine, malformation cardiaque congénitale hémodynamiquement significative, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies potentiellement mortelles et maladies des canaux ioniques (maladies causées par une altération de la fonction des canaux ioniques). Les maladies 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 section 4.4 - Effets cardiovasculaires).

#### **4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi**

##### Comportements suicidaires

Des comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) ont été rapportés chez des patients traités par atomoxétine. Dans les études cliniques en double aveugle, les comportements suicidaires sont apparus occasionnellement, mais ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents traités par atomoxétine que chez ceux traités par placebo ;

aucun événement n'est survenu dans ce cas. Les études cliniques en double aveugle menées chez des adultes n'ont pas montré de différence dans la fréquence des comportements suicidaires entre le groupe atomoxétine et le groupe placebo. Les patients traités pour un TDAH doivent être surveillés attentivement quant à l'apparition ou l'aggravation de comportements suicidaires.

#### Mort subite et altérations cardiaques préexistantes

Des cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant des modifications cardiaques structurelles et ayant pris de l'atomoxétine à une dose normale. Bien que certaines altérations structurelles graves du cœur représentent à elles seules un risque accru de mort subite, l'atomoxétine ne doit être utilisée qu'avec prudence chez les patients présentant des altérations structurelles graves connues du cœur et après consultation d'un cardiologue.

#### Effets cardiovasculaires

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

Cependant, les données combinées d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés sur le TDAH montrent qu'il y a une modification plus marquée de la fréquence cardiaque (20 battements par minute ou plus) et de la pression artérielle (15-20 mmHg ou plus) chez environ 8-12 % des enfants et des adolescents et 6-10 % des adultes. L'analyse des données des essais cliniques a montré qu'environ 15 à 26 % des enfants et des adolescents et 27 à 32 % des adultes ayant présenté de telles modifications de la pression artérielle ou du pouls pendant le traitement par atomoxétine ont connu une augmentation persistante ou croissante. Des modifications durables et à long terme de la pression artérielle peuvent éventuellement entraîner des effets cliniques tels que l'hypertrophie myocardique.

Ces résultats exigent que la présence d'une maladie cardiaque chez les patients devant être traités par atomoxétine soit préalablement déterminée par une anamnèse minutieuse et un examen physique. Si ces examens initiaux donnent des indications sur une telle maladie ou de tels antécédents, une évaluation plus approfondie doit être effectuée par un cardiologue.

Il est recommandé de mesurer et de documenter la fréquence cardiaque et la pression artérielle avant et pendant le traitement à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois, afin de détecter d'éventuelles augmentations cliniquement significatives. Pour les patients pédiatriques, une représentation graphique est recommandée. Chez les adultes, les valeurs limites des directives actuellement en vigueur concernant l'hypertension doivent être suivies.

L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une pathologie sous-jacente susceptible d'être aggravée par une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle, par exemple les patients souffrant d'hypertension, de tachycardie ou d'une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire.

Les patients qui, pendant leur traitement par atomoxétine, développent des palpitations, des douleurs thoraciques à l'effort, des évanouissements non expliqués par d'autres causes, une dyspnée ou d'autres symptômes laissant supposer une maladie cardiaque, doivent être examinés immédiatement par un cardiologue.

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

Une hypotension orthostatique a également été rapportée. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés à l'hypotension ou souffrant de maladies entraînant une modification rapide de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle.

L'atomoxétine peut aggraver une hypertension préexistante chez les patients souffrant d'une maladie rénale au stade terminal (voir section 5.2).

#### 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 connue, une médication augmentant la pression artérielle) doivent être examinés à chaque visite pour détecter l'apparition de symptômes neurologiques.

#### Effets hépatiques

De très rares cas de lésions hépatiques spontanées ont été signalés, se manifestant par une augmentation des taux d'enzymes hépatiques et de la bilirubine associée à un ictère. De même, de très rares cas de lésions hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés.

L'atomoxétine doit être arrêtée chez les patients qui développent une jaunisse ou pour lesquels une atteinte hépatique a été démontrée sur la base de résultats de laboratoire. Le traitement ne doit pas être repris.

#### Symptômes psychotiques ou maniaques

Les symptômes psychotiques ou maniaques liés au traitement, par exemple les hallucinations, les délires, la manie ou l'agitation chez les patients n'ayant pas d'antécédents de maladie psychotique ou de manie, peuvent être provoqués par l'atomoxétine à la dose normale. Si de tels symptômes apparaissent, l'atomoxétine doit 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 pas être exclue.

#### Comportement agressif, hostilité ou instabilité émotionnelle

L'hostilité (principalement l'agressivité, le comportement d'opposition et la colère) a été observée plus fréquemment dans les études cliniques chez les enfants, les adolescents et les adultes traités par atomoxétine que chez ceux traités par placebo. Dans les études cliniques, l'instabilité émotionnelle a été observée plus fréquemment chez les enfants traités par atomoxétine que chez ceux traités par placebo. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter

l'apparition ou l'aggravation de comportements agressifs, d'hostilité et d'instabilité émotionnelle. Des cas graves ont été rapportés chez des patients pédiatriques, notamment des rapports d'agressions physiques ou de comportements menaçants et des pensées de nuire à autrui. Les familles et les soignants des patients pédiatriques traités par atomoxétine doivent être informés de la nécessité d'avertir immédiatement un médecin en cas de changement significatif de l'humeur ou du comportement, en particulier après le début du traitement ou après un changement de dose. Chez les patients qui présentent des changements de comportement, le médecin doit évaluer s'il est nécessaire d'adapter la dose ou d'arrêter le traitement.

#### Réactions allergiques possibles

Bien qu'occasionnellement, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques, des éruptions cutanées, des œdèmes angioneurotiques et de l'urticaire, ont été rapportées chez des patients ayant pris de l'atomoxétine.

#### Convulsions

Les convulsions sont un risque potentiel du traitement par atomoxétine. L'atomoxétine doit être introduite avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives. L'arrêt de l'atomoxétine doit être envisagé chez les patients qui présentent des convulsions ou, en cas de troubles épileptiques existants, si la fréquence des crises convulsives augmente sans autre cause identifiée.

#### Croissance et développement

Chez les enfants et les adolescents, la croissance et le développement doivent être surveillés pendant un traitement à l'atomoxétine.

Une réduction de la dose ou une interruption du traitement chez les enfants et les adolescents en traitement à long terme doit être envisagée s'ils ne grandissent pas suffisamment ou ne prennent pas assez de poids.

Les données cliniques n'indiquent pas d'effet négatif sur la cognition ou le développement sexuel. Cependant, la quantité de données disponibles à long terme est limitée. Par conséquent, les patients nécessitant un traitement à long terme doivent être rigoureusement surveillés.

#### Nouvelle apparition ou aggravation en cas de dépression, d'anxiété et de troubles de tics co-morbides.

Dans une étude contrôlée portant sur des patients pédiatriques souffrant de TDAH et d'un trouble moteur chronique du tic co-morbide ou du syndrome de Gilles de la Tourette, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de leurs symptômes de tic par rapport aux patients traités par placebo. Dans une étude contrôlée portant sur des patients adolescents souffrant de TDAH et d'un trouble dépressif co-morbide, les patients traités par atomoxétine n'ont pas présenté d'aggravation de la dépression par rapport aux patients traités par placebo. Dans deux études contrôlées (l'une portant sur des patients pédiatriques et l'autre sur des patients adultes) portant sur des patients atteints de TDAH et de troubles anxieux co-morbides, les patients traités par atomoxétine n'ont pas vu leur trouble anxieux s'aggraver par rapport aux patients traités par placebo.

Depuis la mise sur le marché, des cas d'anxiété et de dépression ou d'humeur

dépressive et très rarement de tics ont été rapportés chez des patients prenant de l'atomoxétine (voir section 4.8).

Les patients traités par atomoxétine pour un TDAH doivent être surveillés pour détecter l'apparition ou l'aggravation d'une symptomatologie anxieuse, d'une humeur dépressive, d'une dépression ou de tics.

#### Syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique a été rapporté lors de l'utilisation simultanée d'atomoxétine et d'autres médicaments sérotoninergiques (par ex. les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], d'autres IRSN, les triptans, les opioïdes et les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques). Si l'utilisation simultanée d'atomoxétine et d'un médicament sérotoninergique est justifiée, il est important de reconnaître à temps les symptômes d'un syndrome sérotoninergique. 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 un arrêt du traitement doit être envisagé en fonction de la sévérité des symptômes.

#### Autres applications thérapeutiques

L'atomoxétine n'est pas indiquée pour le traitement des épisodes de dépression majeure et/ou de troubles anxieux, car les résultats des études cliniques menées chez des adultes souffrant de ces troubles sans présence concomitante de TDAH n'ont montré aucun effet par rapport au placebo (voir section 5.1).

#### Autres informations sur l'utilisation sûre du médicament

##### *Examens avant le début du traitement*

Avant de prescrire le médicament, il est nécessaire de recueillir les antécédents médicaux et un bilan initial de l'état cardiovasculaire du patient, y compris la pression artérielle et la fréquence cardiaque (voir section 4.3).

##### *Contrôles réguliers*

L'état cardiovasculaire doit être contrôlé régulièrement, la pression artérielle et le pouls devant être documentés après chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois. Pour les patients pédiatriques, une représentation graphique est recommandée. Chez les adultes, les valeurs limites des directives actuellement en vigueur concernant l'hypertension doivent être suivies.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres interactions**

#### *Effets d'autres médicaments sur l'atomoxétine*

##### *Inhibiteurs de la MAO*

L'atomoxétine ne doit pas être utilisée en même temps que les inhibiteurs de la MAO (voir section 4.3).

##### *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, un état potentiellement mortel, est accru (voir section 4.4).

*Inhibiteurs du CYP2D6 (ISRS (par ex. fluoxétine, paroxétine), quinidine, terbinafine)*

Chez les patients traités par ces médicaments, l'AUC de l'atomoxétine est environ 6 à 8 fois plus élevée et la concentration maximale à l'état d'équilibre ( $C_{ss,max}$ ) est environ 3 à 4 fois plus élevée, car l'atomoxétine est métabolisée par le CYP2D6. Une titration plus lente et une dose d'entretien plus faible d'atomoxétine peuvent être nécessaires chez les patients qui prennent également des inhibiteurs du CYP2D6. Si un inhibiteur du CYP2D6 est prescrit ou arrêté après avoir été ajusté à la dose appropriée d'atomoxétine, la réponse clinique et la tolérance doivent être réévaluées et la nécessité d'ajuster la dose chez ce patient doit être évaluée.

Chez les patients métabolisant lentement le CYP2D6, la prudence est de rigueur lorsque l'atomoxétine est associée à des inhibiteurs puissants du groupe du cytochrome P450 autres que le CYP2D6, car le risque d'augmentation cliniquement significative de la concentration sérique d'atomoxétine *in vivo* est inconnu.

*Salbutamol (ou autres bêta-2-agonistes)*

Si les patients sont traités par de fortes doses de salbutamol (ou d'autres bêta-2-agonistes) administrées par inhalation ou par voie systémique (orale ou intraveineuse), l'atomoxétine doit être utilisée avec précaution, car les effets du salbutamol sur le système cardiovasculaire peuvent être renforcés.

Des résultats contradictoires ont été obtenus en ce qui concerne cette interaction. Le salbutamol administré par voie systémique (600 µg i.v. pendant 2 heures) en combinaison 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 ont été particulièrement remarquables au début de l'administration simultanée de salbutamol et d'atomoxétine, mais les valeurs sont revenues à leur niveau initial après 8 heures. Cependant, dans une autre étude portant sur des adultes asiatiques en bonne santé qui métabolisaient normalement l'atomoxétine (appelés « métaboliseurs extensifs »), les effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque après une dose standard de salbutamol (200 µg) inhalée n'ont pas été augmentés par l'administration simultanée d'atomoxétine à court terme (80 mg une fois par jour pendant 5 jours).

La fréquence cardiaque était similaire après plusieurs inhalations de salbutamol (800 µg) avec ou sans atomoxétine.

Pendant l'utilisation simultanée de ces médicaments, la fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées attentivement et, en cas d'augmentation significative de celles-ci, un ajustement de la dose soit d'atomoxétine, soit de salbutamol (ou d'autres bêta-2-agonistes) peut être justifié.

Il existe un risque accru d'allongement de l'intervalle QT en cas de prise d'atomoxétine en association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (tels que neuroleptiques, antiarythmiques de classe IA et III, moxifloxacine, érythromycine, méthadone, méfloquine, antidépresseurs tricycliques, lithium ou cisapride), qui perturbent l'équilibre électrolytique (comme les diurétiques thiazidiques) ou qui inhibent le CYP2D6.

Les convulsions cérébrales sont un risque potentiel du traitement par atomoxétine. La prudence s'impose lorsque l'atomoxétine est administrée avec d'autres médicaments susceptibles d'abaisser le seuil convulsif (tels que les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, les neuroleptiques, les phénothiazines, les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion ou le tramadol) (voir section 4.4). En outre, l'arrêt d'un traitement concomitant par benzodiazépine doit se faire avec prudence en raison de la possibilité de crises convulsives liées à l'arrêt du traitement.

#### *Médicaments antihypertenseurs*

L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence en combinaison avec des médicaments antihypertenseurs. En raison de l'augmentation possible de la pression artérielle, l'atomoxétine peut réduire l'efficacité des antihypertenseurs/médicaments utilisés pour traiter l'hypertension. La pression artérielle doit être surveillée attentivement et une réévaluation du traitement par atomoxétine ou du traitement antihypertenseur peut être justifiée en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

#### *Médicaments aux effets hypertensifs ou qui provoquent une augmentation de la pression artérielle*

En raison de l'augmentation possible de la pression artérielle, l'atomoxétine ne doit être utilisée qu'avec prudence en combinaison avec des médicaments aux effets hypertensifs ou qui provoquent une augmentation de la pression artérielle (par exemple le salbutamol). La pression artérielle doit être surveillée attentivement et, en cas d'augmentation significative de la pression artérielle, une réévaluation soit du traitement par atomoxétine, soit des médicaments aux effets hypertensifs peut être justifiée.

#### *Médicaments qui influencent l'équilibre de la noradrénaline*

Les médicaments ayant un effet sur la noradrénaline doivent être utilisés avec précaution en cas d'utilisation simultanée d'atomoxétine, car des effets pharmacologiques additifs ou synergiques sont possibles. Il s'agit par exemple d'antidépresseurs comme l'imipramine, la venlafaxine et la mirtazapine ou de décongestionnants des muqueuses comme la pseudoéphédrine ou la phényléphrine.

#### *Médicaments qui influencent le pH gastrique*

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

#### *Médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques*

Des études de déplacement *in vitro* ont été menées avec l'atomoxétine et d'autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques à des doses thérapeutiques. La warfarine, l'acide acétylsalicylique, la phénytoïne ou le

diazépam n'ont eu aucun effet sur la liaison de l'atomoxétine à l'albumine humaine. Parallèlement, l'atomoxétine n'a pas influencé la liaison de ces substances à l'albumine humaine.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

En général, les études sur les animaux ne suggèrent pas d'effets nocifs directs sur la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir section 5.3). Les données cliniques concernant l'atomoxétine chez les femmes enceintes exposées sont limitées. De telles données ne sont pas suffisantes pour indiquer une association ou une absence d'association entre l'atomoxétine et les effets indésirables pendant la grossesse et/ou l'allaitement. L'atomoxétine n'est pas recommandée pendant la grossesse, à moins que les bénéfices potentiels ne justifient les risques éventuels pour le fœtus.

##### *Allaitement*

L'atomoxétine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez le rat. On ne sait pas si l'atomoxétine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. En raison de l'insuffisance des données disponibles, l'utilisation de l'atomoxétine n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

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

Les données relatives aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont limitées. L'atomoxétine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Chez les patients pédiatriques et adultes, l'atomoxétine a entraîné une augmentation de la fatigue, de la somnolence et des vertiges par rapport au placebo. Les patients doivent être informés de la nécessité d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, jusqu'à ce qu'ils soient certains que leurs performances ne sont pas affectées par la prise d'atomoxétine.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### **Adulte**

##### Résumé du profil d'effets indésirables

Dans les études cliniques sur le TDAH chez les adultes, la fréquence des effets indésirables pendant le traitement par atomoxétine était la plus élevée dans les classes de systèmes d'organes suivantes : maladies du tractus gastro-intestinal, du système nerveux et troubles psychiques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$ ) étaient la diminution de l'appétit (14,9 %), l'insomnie (11,3 %), les maux de tête (16,3 %), la sécheresse de la bouche (18,4 %) et les nausées (26,7 %). La majorité de ces événements étaient légers ou modérés et les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, l'insomnie, la fatigue et les maux de tête. Si des troubles tels qu'une rétention urinaire ou un retard de la vidange de la vessie apparaissent chez les adultes, il faut envisager un lien possible avec l'utilisation de l'atomoxétine.

Le tableau des effets indésirables ci-dessous est basé sur le recueil des événements indésirables et des résultats des tests de laboratoire réalisés dans le cadre d'études cliniques, ainsi que sur le recueil des signalements spontanés d'adultes après la mise sur le marché.

Liste tabulée des effets indésirables chez les adultes Classification par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), occasionnel ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ).

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Occasionnel	Rare
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	Diminution de l'appétit			
<b>Maladies psychiatriques</b>	Insomnie <sup>2</sup>	Agitation*, baisse de la libido, troubles du sommeil, dépression et humeur dépressive*, anxiété	Comportements suicidaires*, agressivité, hostilité et labilité émotionnelle*, agitation, tics*	Psychose (y compris hallucinations)*
<b>Maladies du système nerveux</b>	Maux de tête	Vertiges, dysgueusie, paresthésie, somnolence (y compris sédation), tremblements	Évanouissement, migraines, hypoesthésie*	Convulsions**
<b>Maladies oculaires</b>			Vision floue	
<b>Maladies cardiaques</b>		Palpitations, tachycardie	Allongement de l'intervalle QT**	
<b>Maladies vasculaires</b>		Bouffées de chaleur	Sensation de froid dans les extrémités	Syndrome de Raynaud
<b>Maladies des voies respiratoires, du thorax et du médiastin</b>			Dyspnée (voir section 4.4)	
<b>Maladies du tractus gastro-intestinal</b>	Sécheresse de la bouche, nausées	Douleurs abdominales <sup>1</sup> , constipation, dyspepsie, ballonnements, vomissements		
<b>Maladies du foie et de la vésicule biliaire</b>				Augmentation des taux hépatiques, ictère, hépatite, lésions hépatiques, insuffisance hépatique aiguë, augmentation de la bilirubine

				dans le sang*.
<b>Maladies de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Dermatite, augmentation de la transpiration, éruption cutanée	Réactions allergiques <sup>4</sup> , prurit, urticaire	
<b>Maladies des muscles squelettiques, du tissu conjonctif et des os</b>			Crampes musculaires.	
<b>Maladies des reins et des voies urinaires</b>		Dysurie, pollakiurie, retard de la miction, rétention urinaire	Augmentation du besoin d'uriner	
<b>Maladies des organes sexuels et de la glande mammaire</b>		Dysménorrhée, troubles de l'éjaculation, dysfonctionnement érectile, prostatite, douleurs génitales masculines	Échec de l'éjaculation, menstruations irrégulières, orgasme altéré	Priapisme
<b>Maladies générales et troubles au niveau du site d'administration</b>		Asthénie, fatigue, léthargie, frissons, sensation d'agitation intérieure, Irritabilité, soif	Sensation de froid, douleurs thoraciques (voir section 4.4)	
<b>Études</b>	Augmentation de la pression artérielle <sup>3</sup> , augmentation de la fréquence cardiaque <sup>3</sup>	Perte de poids		

<sup>1</sup> comprend également les douleurs abdominales supérieures, les maux d'estomac, les troubles abdominaux et épigastriques.

<sup>2</sup> comprend la difficulté d'endormissement, la difficulté à rester endormi et les réveils matinaux précoces.

<sup>3</sup> Les résultats concernant la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont basés sur des paramètres vitaux mesurés.

<sup>4</sup> comprend les chocs anaphylactiques et l'œdème angioneurotique.

\* Voir la section 4.4

\*\* Voir la section 4.4 et la section 4.5

#### Chez les patients métabolisant lentement le CYP2D6 (« métaboliseurs lents » - ML)

Les effets indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des patients présentant un métabolisme lent du CYP2D6 (ML = « métaboliseur lent ») et étaient statistiquement plus fréquents que chez les patients présentant un

métabolisme normal du CYP2D6 (ME = « métaboliseur extensif ») : vision floue (3,9 % des ML, 1,3 % des ME), sécheresse de la bouche (34,5 % des ML, 17,4 % des ME), constipation (11,3 % des ML, 6,7 % des ME), sensation d'agitation intérieure (4,9 % des ML, 1,9 % des ME), diminution de l'appétit (23,2 % des ML, 14,7 % des ME), tremblements (5,4 % des ML, 1,2 % des ME), insomnie (19,2 % des ML, 11,3 % des ME), troubles du sommeil (6,9 % des ML, 3,4 % des ME), insomnie (5,4 % des ME, 2,7 % des ME), réveil matinal précoce (3 % des ML, 0,9 % des ME), rétention urinaire (5,9 % des ML, 1,2 % des ME), dysfonction érectile (20,9 % des ML, 8,9 % des ME), troubles de l'éjaculation (6,1 % des ML, 2,2 % des ME), augmentation de la transpiration (14,8 % des ML, 6,8 % des ME), sensation de froid dans les extrémités (3 % des ML, 0,5 % des ME).

### **Enfants et adolescents**

#### Résumé du profil d'effets indésirables

Dans les études pédiatriques contrôlées par placebo, les effets indésirables les plus fréquents sous atomoxétine sont des céphalées, des douleurs abdominales<sup>1</sup> et une diminution de l'appétit, qui ont été rapportés respectivement chez 19 %, 18 % et 16 % des patients. Toutefois, ils n'entraînent que rarement l'arrêt du médicament (le taux d'arrêt est de 0,1 % pour les céphalées, de 0,2 % pour les troubles abdominaux et de 0 % pour la diminution de l'appétit). Les troubles abdominaux et la diminution de l'appétit sont généralement temporaires.

Associé à une diminution de l'appétit, un retard de croissance en termes de prise de poids et de taille a été observé chez certains patients au début du traitement. Après un retard initial de poids et de croissance, le poids et la taille des patients traités par atomoxétine se sont normalisés en moyenne au cours du traitement à long terme, conformément aux prévisions établies sur la base des données du groupe global au début de l'étude.

Des nausées, des vomissements et une somnolence<sup>2</sup> sont survenus chez 10 % à 11 % des patients, principalement au cours du premier mois de traitement. Toutefois, ces incidents n'ont été que légers à modérés et transitoires, et n'ont pas entraîné un nombre significatif d'interruptions de traitement (taux d'interruption  $\leq$  0,5 %).

Dans des études contrôlées par placebo menées chez des enfants et des adultes, les patients traités par atomoxétine ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque et des hausses de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport aux patients sous placebo (voir section 4.4).

En raison de son effet sur le tonus noradrénergique, des cas d'hypotension orthostatique (0,2 %) et d'évanouissement (0,8 %) ont été rapportés chez des patients traités par atomoxétine. L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés à l'hypotension.

Le tableau des effets indésirables ci-dessous est basé sur le recueil des événements indésirables et des résultats des tests de laboratoire réalisés dans le cadre d'études cliniques, ainsi que sur le recueil des signalements spontanés d'enfants et d'adolescents après la mise sur le marché.

Liste tabulée des effets indésirables chez les enfants et adolescents

Classification par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), occasionnel ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Occasionnel	Rare	Non connu
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	Réduction de l'appétit	Anorexie (perte d'appétit)			
<b>Maladies psychiatriques</b>		Irritabilité, sautes d'humeur, insomnie <sup>3</sup> , agitation*, anxiété, dépression et humeur dépressive*, tics*.	Comportements suicidaires, agressivité, hostilité, instabilité émotionnelle*, psychose (y compris hallucinations)*.		Bruxisme
<b>Maladies du système nerveux</b>	Maux de tête, somnolence <sup>2</sup>	Vertiges	Évanouissement, tremblements, migraine, paresthésie*, hypoesthésie*, convulsions**.		
<b>Maladies oculaires</b>		Mydriase	Vision floue		
<b>Maladies cardiaques</b>			Palpitations, tachycardie sinusale, allongement de l'intervalle QT**.		
<b>Maladies vasculaires</b>				Syndrome de Raynaud	
<b>Maladies des voies respiratoires, du thorax et du médiastin</b>			Dyspnée (voir section 4.4)		
<b>Maladies du tractus gastro-intestinal</b>	Douleurs abdominales <sup>1</sup> , vomissements, nausées	Constipation, dyspepsie.			
<b>Maladies du foie et de la vésicule biliaire</b>			Augmentation de la bilirubine dans le sang*.	Augmentation des taux hépatiques, ictère, hépatite, lésions hépatiques, insuffisance hépatique aiguë*.	

<b>Maladies de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Dermatite, prurit, éruption cutanée	Augmentation de la transpiration, réactions allergiques		
<b>Maladies des reins et des voies urinaires</b>				Vidange retardée de la vessie, rétention urinaire	
<b>Maladies des organes sexuels et de la glande mammaire</b>				Priapisme, douleurs génitales masculines	
<b>Maladies générales et troubles au niveau du site d'administration</b>		Fatigue, léthargie, douleurs thoraciques (voir section 4.4)	Asthénie		
<b>Études</b>	Augmentation de la pression artérielle <sup>4</sup> , augmentation de la fréquence cardiaque <sup>4</sup>	Perte de poids			

<sup>1</sup> comprend également les douleurs abdominales supérieures, les maux d'estomac, les troubles abdominaux et épigastriques.

<sup>2</sup> comprend également la sédation.

<sup>3</sup> comprend la difficulté d'endormissement, la difficulté à rester endormi et les réveils matinaux précoces.

<sup>4</sup> Les résultats concernant la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont basés sur des paramètres vitaux mesurés.

\* Voir la section 4.4

\*\* Voir la section 4.4 et la section 4.5

#### Chez les patients métabolisant lentement le CYP2D6 (« métaboliseurs lents » - ML) :

Les effets indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des patients métabolisant lentement le CYP2D6 (ML = « métaboliseur lent ») et étaient statistiquement plus fréquents chez les ML que chez les patients métabolisant normalement le CYP2D6 (ME = « métaboliseur extensif ») : diminution de l'appétit (24,1 % des ML, 17 % des ME) ; insomnie, combinée (comprend l'insomnie, la difficulté à rester endormi et la difficulté à s'endormir, 14,9 % des ML, 9,7 % des ME) ; dépression, combinée (comprend la dépression, la dépression majeure, les symptômes dépressifs, l'humeur dépressive et la dysphorie, (6,5 % des ML, 4,1 % des ME) ; perte de poids (7,3 % des ML, 4,4 % des ME), constipation (6,8 % des ML, 4,3 % des ME) ; tremblement (4,5 % des ML, 0,9 % des ME) ; sédation (3,9 % des ML, 2,1 % des ME) ; plaies (3,9 % des ML, 1,7 % des ME) ; énurésie (3 % des ML, 1,2 % des ME) ; conjonctivite (2,5 % des ML, 1,2 % des ME) ; syncope (2,5 % des ML, 0,7 % des ME) ; réveil matinal précoce (2,3 % des ML, 0,8 % des ME) ; mydriase (2 % des ML, 0,6 % des ME).

L'événement suivant ne répond pas aux critères susmentionnés, mais il convient toutefois de le mentionner : trouble anxieux généralisé (0,8 % des ML, 0,1 % des ME). De plus, la perte de poids était plus importante chez les patients ML dans les études d'une durée allant jusqu'à 10 semaines (en moyenne 0,6 kg pour les ME et 1,1 kg pour les ML).

#### **Déclaration d'une suspicion d'effets indésirables**

Le signalement post-autorisation des effets indésirables suspectés est très important. Il permet une surveillance continue du rapport risque-bénéfice du médicament.

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de signalement :

Office fédéral de la sécurité pour la santé publique  
Traisengasse 5  
1200 VIENNE  
Fax : + 43 (0) 50 555 36207  
Site Internet : <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Surdosage**

##### Symptômes

Après la mise sur le marché, des cas de surdosages aigus et chroniques non fatals d'atomoxétine seule ont été rapportés. Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans le cadre d'un surdosage aigu et chronique étaient les symptômes gastro-intestinaux, la somnolence, les vertiges, les tremblements et les troubles du comportement. Une hyperactivité et une agitation ont également été rapportées. Des symptômes associés à une stimulation légère à modérée du système nerveux sympathique (par ex. tachycardie, augmentation de la pression artérielle, mydriase, sécheresse de la bouche) ont également été observés et des cas de prurit et d'éruption cutanée ont été signalés. La gravité de la plupart des événements était légère à modérée. Dans certains cas de surdosage d'atomoxétine, des convulsions et, dans de très rares cas, un allongement de l'intervalle QT et un syndrome sérotoninergique ont été rapportés. Des cas de surdosage aigu mortel ont été rapportés lors de la prise d'atomoxétine avec au moins un autre médicament.

Les études cliniques ont révélé une expérience limitée en matière de surdosage d'atomoxétine.

##### Traitement

Le maintien de la respiration doit être assuré. L'administration de charbon actif peut aider à réduire l'absorption dans l'heure qui suit l'ingestion. La surveillance des fonctions cardiaques et vitales est recommandée, en plus d'autres mesures symptomatiques et de soutien appropriées. Le patient doit être surveillé pendant au moins 6 heures. L'atomoxétine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu vraisemblable que la dialyse soit bénéfique en cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : psychoanaleptique,  
sympathomimétique à action centrale  
Code ATC : N06BA09

### *Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques*

L'atomoxétine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif du transporteur présynaptique de la noradrénaline. Il s'agit du mécanisme d'action postulé. 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 autres transporteurs ou récepteurs de neurotransmetteurs. L'atomoxétine possède deux métabolites principaux formés par oxydation : la 4-hydroxyatomoxétine et la N-déméthylatomoxétine. L'activité inhibitrice de la 4-hydroxyatomoxétine sur le transporteur de la noradrénaline 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 est de nouveau métabolisée de sorte que sa concentration plasmatique est beaucoup plus basse (1 % de la concentration en atomoxétine chez les patients métaboliseurs extensifs et 0,1 % de la concentration en atomoxétine chez les patients métaboliseurs lents). La N-déméthylatomoxétine a une activité pharmacologique nettement inférieure à celle de l'atomoxétine. À l'état d'équilibre, elle circule dans le plasma à plus faible concentration chez les sujets présentant un métabolisme normal (« métaboliseur extensif », ME) et à des concentrations comparables à celle de l'atomoxétine chez les patients présentant un métabolisme lent (« métaboliseur lent », ML).

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

### *Efficacité clinique et sécurité*

#### Patients adultes

L'atomoxétine a été étudiée dans des études portant sur plus de 4 800 adultes répondant aux critères de diagnostic du TDAH selon le DSM-IV. L'efficacité aiguë de l'atomoxétine dans le traitement des adultes a été démontrée dans six études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, d'une durée de 10 à 16 semaines. Les troubles et les symptômes du TDAH ont été évalués en comparant leur évolution moyenne entre le point initial et le point final chez les patients traités par atomoxétine et ceux traités par placebo. Dans chacune des six études, l'atomoxétine s'est avérée statistiquement supérieure au placebo en termes de réduction des troubles et des symptômes du TDAH (tableau X). Dans les six études, les patients traités par atomoxétine ont montré des améliorations statistiquement significatives et plus importantes de la sévérité globale (mesurée par l'échelle clinique globale d'impression de sévérité (CGI-S)) au point final de l'étude par rapport au placebo, ainsi que des améliorations statistiquement significatives du niveau fonctionnel associé au TDAH dans les trois des six études de cas aigus au total qui ont examiné cette question (tableau

X). L'efficacité à long terme a été confirmée dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de six mois chacune, mais pas dans une troisième (tableau X).

**Tableau X Modifications moyennes des paramètres d'efficacité dans les études contrôlées par placebo**

		Changements par rapport au point initial chez les patients ayant au moins une valeur post-baseline (LOCF)						
		N	CAARS-Inv : SV ou AISRS <sup>a</sup>		CGI-S		AAQoL	
Étude	Traitement		Modification moyenne	Valeur p	Modification moyenne	Valeur p	Modification moyenne	Valeur p
<b>Études de cas aigus</b>								
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	
LYEE	ATX	191	-14,3	< 0,001	-1,3	< 0,001	12,83	< 0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
<b>Études à long terme</b>								
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 = Adult ADHD Quality of Life Total Score ; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score ; ATX = Atomoxétine ; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score ; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity ; LOCF = last observation carried forward; PBO = Placebo.

<sup>a</sup> Échelle des symptômes du TDAH ; les résultats présentés pour l'étude LYBY se réfèrent aux valeurs obtenues par l'échelle AISRS ; tous les autres résultats se réfèrent aux valeurs obtenues par l'échelle CAARS-Inv:SV.

Dans les analyses de sensibilité utilisant statistiquement une méthode « baseline-observation- carried-forward » pour les patients n'ayant pas été mesurés après leur inclusion dans l'étude (post-baseline) (c'est-à-dire tous les patients traités), les résultats étaient conformes à ceux du tableau X.

Lors de l'analyse d'une réponse cliniquement pertinente dans les six études en phase aiguë et les deux études à long terme réussies, en utilisant une variété de définitions a priori et post-hoc, les patients traités par atomoxétine ont toujours présenté des taux de réponse statistiquement plus élevés que les patients traités par placebo (tableau Y).

**Tableau Y Nombre et pourcentage de patients ayant atteint les critères de réponse dans des études groupées et contrôlées par placebo**

Groupe traitement	Réponse définie comme une amélioration d'au moins 1 point sur l'échelle CGI-S			Réponse définie comme une amélioration de 40 % des valeurs CAARS-Inv:SV relevées à la fin de l'étude		
	N	n (%)	Valeur p	N	n (%)	Valeur p
<b>Études groupées de cas aigus<sup>a</sup></b>						
ATX	640	401 (62,7 %)	< 0,00	841	347 (41,3 %)	< 0,001
PBO	652	283 (43,4 %)	1	851	215 (25,3 %)	
<b>Études groupées à long terme a</b>						
ATX	758	482 (63,6 %)	< 0,00	663	292 (44,0 %)	< 0,001
PBO	611	301 (49,3 %)	1	557	175 (31,4 %)	

<sup>a</sup> comprend toutes les études du tableau X, avec les exceptions suivantes : l'analyse de réponse aiguë CGI-S ne prend pas en compte deux études sur des patients souffrant de maladies comorbides (LYBY, LYDQ) ; dans l'analyse de réponse aiguë CAARS, l'étude LYBY n'est pas prise en compte car CAARS n'a pas été réalisé.

Deux des études de cas aigus ont porté sur des patients TDAH présentant une comorbidité de dépendance à l'alcool ou de sociophobie. Les deux études ont montré une amélioration des symptômes du TDAH. Dans l'étude avec comorbidité de dépendance à l'alcool, aucune différence n'a été observée en termes d'abus d'alcool lors du traitement par atomoxétine par rapport au placebo. Dans l'étude avec trouble anxieux comorbide, il s'est avéré que le traitement par atomoxétine n'a pas aggravé la symptomatologie anxieuse comorbide.

L'efficacité de l'atomoxétine en termes de réponse thérapeutique durable aux symptômes du TDAH a été démontrée dans une étude dans laquelle, après une phase de traitement initial active de 24 semaines, des patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'atomoxétine soit un placebo pendant six mois supplémentaires dans une phase de traitement en double aveugle. Les patients qui y ont participé remplissaient les critères d'une réponse cliniquement pertinente, définie comme une amélioration à la fois sur l'échelle CAARS-Inv:SV et sur l'échelle CGI-S. Les patients traités par atomoxétine étaient significativement plus nombreux que ceux traités par placebo à remplir les critères de réponse continue et cliniquement significative à six mois (64,3 % vs. 50 % ; p = 0,001). Une supériorité statistiquement significative a également été démontrée en termes de maintien du niveau de fonctionnement quotidien (« maintenance of functioning ») chez les patients traités par atomoxétine par rapport à ceux traités par placebo. Cela a été démontré par un changement moyen plus faible du score total Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) après l'intervalle de 3 mois (p = 0,003) et l'intervalle de 6 mois (p = 0,002).

#### *Étude QT/QTc*

Une vaste étude QT/QTc menée chez des adultes en bonne santé métabolisant lentement le CYP2D6 (ML = « métaboliseur lent »), dans laquelle les sujets ont reçu de 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. Il y avait un léger allongement de l'intervalle QTc avec l'augmentation de la concentration d'atomoxétine.

## Enfants et adolescents

L'atomoxétine a fait l'objet d'études incluant plus de 5 000 enfants et adolescents atteints de TDAH. L'efficacité aiguë de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH a été initialement démontrée dans six études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, d'une durée de 6 à 9 semaines. Les signes et symptômes du TDAH ont été évalués en comparant la variation moyenne entre le point initial et le point final chez les patients traités par atomoxétine et ceux traités par placebo. Dans les six études, l'atomoxétine était statistiquement supérieure au placebo en termes de réduction des signes et symptômes du TDAH.

De plus, une étude contrôlée par placebo d'une année sur plus de 400 enfants et adolescents a permis de démontrer l'efficacité à long terme de l'atomoxétine. L'étude a été menée principalement en Europe. Une phase de traitement aigu d'environ 3 mois, non en aveugle, a été suivie d'un traitement continu de 9 mois, en double aveugle et contrôlé par placebo. Le pourcentage de patients ayant rechuté après un an était de 18,7 % pour l'atomoxétine et de 31,4 % pour le placebo. Dans cette étude, après un an de traitement par atomoxétine, les patients ont été traités pendant 6 mois supplémentaires soit par atomoxétine, soit par placebo. Les patients traités par atomoxétine étaient moins susceptibles que les patients sous placebo de présenter une rechute ou une réapparition partielle des symptômes (2 % et 12 % respectivement). En cas de traitement à long terme chez les enfants et les adolescents, l'utilité de la poursuite du traitement doit être évaluée à intervalles réguliers.

L'atomoxétine a démontré son efficacité lorsque la dose quotidienne totale était administrée en une seule fois et également lorsque la dose était divisée entre le matin et la fin d'après-midi ou le début de soirée. Selon les enseignants et les parents, les patients ont montré une réduction statistiquement plus importante de la gravité des symptômes du TDAH après l'utilisation d'une dose unique une fois par jour par rapport au groupe placebo.

### *Études avec comparateur actif*

Une étude pédiatrique randomisée, en double aveugle, à bras parallèles, d'une durée de 6 semaines, visant à tester la non-infériorité de l'atomoxétine par rapport à une préparation habituelle de méthylphénidate à libération prolongée utilisée comme comparaison, a montré que cette dernière avait un taux de réponse supérieur à l'atomoxétine. Le pourcentage de patients qui ont répondu au traitement (répondeurs) était de : 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxétine) et 56,4 % (méthylphénidate). L'atomoxétine et la substance de référence étaient toutes deux statistiquement supérieures au placebo et le méthylphénidate était statistiquement supérieur à l'atomoxétine ( $p = 0,016$ ). Cependant, les patients qui n'avaient pas répondu au traitement par stimulants (non-répondeurs) étaient exclus de la participation à cette étude.

## **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.

### *Absorption*

Après administration orale, l'atomoxétine est rapidement et presque entièrement absorbée. Des concentrations plasmatiques maximales moyennes ( $C_{max}$ ) ont été observées environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'atomoxétine après administration orale varie de 63 à 94 % en fonction des différences interindividuelles dans l'intensité de l'effet de premier passage. L'atomoxétine peut être administrée indépendamment des repas.

### *Distribution*

L'atomoxétine est bien distribuée et est largement (98 %) liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

### *Bio-transformation*

L'atomoxétine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Les individus ayant une activité réduite de cette voie de dégradation (« métaboliseurs lents », ML), environ 7 % de la population caucasienne, ont une concentration plasmatique d'atomoxétine plus élevée par rapport aux personnes ayant une activité normale (« métaboliseurs extensifs », ME). Les ML ont une AUC de l'atomoxétine environ 10 fois plus grande et  $C_{ss,max}$  (concentration maximale à l'état d'équilibre) est environ 5 fois plus grande que celle des ME. Le principal métabolite formé par oxydation est la 4-hydroxyatomoxétine, qui est rapidement glucuronocconjuguée. La 4-hydroxyatomoxétine a un effet aussi puissant que l'atomoxétine, mais elle est présente à des concentrations plasmatiques beaucoup plus faibles. Bien que la 4-hydroxyatomoxétine soit essentiellement métabolisée par la voie du CYP2D6, chez les patients présentant un déficit de l'activité du 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 d'effet inhibiteur ou inducteur cliniquement significatif sur les enzymes du cytochrome P450, y compris le CYP1A2, le CYP3A, le CYP2D6 et le CYP2C9.

### *Élimination*

La demi-vie d'élimination moyenne après administration orale est de 3,6 heures chez les patients présentant un métabolisme normal par le CYP2D6 (« métaboliseur extensif », ME) et de 21 heures chez les patients présentant un métabolisme lent par le CYP2D6 (« métaboliseur lent », ML). 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. Ceci a été étudié sur des « métaboliseurs lents et extensifs ».

### Groupes de patients spécifiques

La limitation de la fonction hépatique entraîne une réduction de la clairance de l'atomoxétine, une augmentation de la concentration d'atomoxétine (l'AUC est multipliée par 2 en cas de limitation fonctionnelle modérée et par 4 en cas de limitation fonctionnelle sévère) et une prolongation de la demi-vie de la

substance active par rapport à un groupe de contrôle sain présentant le même génotype CYP2D6 « métaboliseur extensif ». Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child Pugh, Classes B et C), les doses initiales et les doses d'entretien doivent être adaptées (voir section 4.2).

Par rapport à un groupe témoin en bonne santé, la concentration plasmatique moyenne d'atomoxétine était généralement plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. C'est ce qu'illustre l'augmentation de la  $C_{max}$  (7 % de différence) ou de l'AUC $_{0-\infty}$  (environ 65 % de différence). Après ajustement selon le poids corporel, les différences entre les 2 groupes étaient minimales. La pharmacocinétique de l'atomoxétine et de ses métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale suggère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir section 4.2).

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de toxicité pour la reproduction et le développement, de génotoxicité et de potentiel cancérigène, les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. La réponse clinique (ou pharmacologique excessive) des animaux au médicament et les différences métaboliques entre les espèces ont conduit à limiter la dose. Cette dose maximale tolérée utilisée dans des études non cliniques chez l'animal a entraîné une concentration plasmatique d'atomoxétine similaire ou légèrement supérieure à celle observée chez les patients métabolisant lentement le CYP2D6 (« métaboliseurs lents ») après la prise de la dose journalière maximale recommandée.

Une étude a été menée sur de jeunes rats afin d'examiner les effets de l'atomoxétine sur la croissance, le développement du comportement neurobiologique ainsi que le développement sexuel. De légers retards dans le début de la perméabilité vaginale (à toutes les doses) et du décollement du prépuce ( $\geq 10$  mg/kg/jour) ainsi qu'une légère diminution du poids de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes ( $\geq 10$  mg/kg/jour) ont été observés. Cependant, il n'y a eu aucun effet sur la fertilité ou le taux de reproduction. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Des lapines gestantes ont reçu jusqu'à 100 mg/kg/jour d'atomoxétine par sonde pendant la phase de développement des organes. À cette dose, une diminution du nombre de fœtus vivants, une augmentation de la résorption précoce, une légère augmentation de l'incidence d'artères carotides d'origine atypique et d'absence de l'artère sous-clavière ont été observées dans une des trois études. 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 à laquelle aucun effet de ce type n'a été observé était de 30 mg/kg/jour. Chez les lapins, l'exposition (AUC) de l'atomoxétine non liée aux protéines plasmatiques à 100 mg/kg/jour était environ 3,3 fois supérieure à celle des humains traités à la dose quotidienne maximale de 1,4 mg/kg chez les patients présentant un métabolisme normal par le CYP2D6 (« métaboliseur extensif ») et 0,4 fois chez les patients présentant un métabolisme lent par le CYP2D6 (« métaboliseur lent »). Les observations dans une des trois études sur les lapins sont équivoques et leur pertinence chez l'homme est inconnue.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des autres excipients

#### Contenu de la gélule

Amidon prégélatinisé  
Diméticone

#### Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine  
Carmin d'indigo (E132) (*Atomoxétine STADA 25 mg/40 mg/60 mg gélules*)  
Oxyde de fer jaune (E172) (*Atomoxétine STADA 18 mg/60 mg/80 mg/100 mg gélules*)  
Oxyde de fer rouge (E172) (*Atomoxétine STADA 80~mg/100 mg gélules*)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans.

### 6.4 Précautions particulières de stockage

Pour ces médicaments, aucune condition de stockage particulière n'est nécessaire.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister (PVC/Aclar/PVC/aluminium)

*Atomoxétine STADA 10 mg/18 mg gélules*  
Emballages d'origine avec 7, 28 et 30 gélules

*Atomoxétine STADA 25 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg gélules*  
Emballages d'origine avec 7, 28, 30 et 56 gélules

Il est possible que certains formats ne soient pas commercialisés.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences nationales.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

STADA Arzneimittel GmbH, Muthgasse 36/2, 1190 Vienne, Autriche

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Atomoxétine STADA 10 mg gélules n°AMM : 138395  
Atomoxétine STADA 18 mg gélules n°AMM : 138396  
Atomoxétine STADA 25 mg gélules n°AMM : 138397  
Atomoxétine STADA 40 mg gélules n°AMM : 138398  
Atomoxétine STADA 60 mg gélules n°AMM : 138399  
Atomoxétine STADA 80 mg gélules n°AMM : 138400  
Atomoxétine STADA 100 mg gélules n°AMM : 138401

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

Date de délivrance de l'autorisation :

Atomoxétine STADA 18 mg, 60 mg, 80 mg gélules : 20.07.2018

Atomoxétine STADA 10 mg, 25 mg, 40 mg, 100 mg gélules : 25.07.2018

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 27.06.2023

## **10. MISE À JOUR DES INFORMATIONS**

Novembre 2024

## **SUR ORDONNANCE/EN PHARMACIE**

Sur ordonnance et en pharmacie, délivrance répétée interdite