

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-ATOMOXÉTINE

(capsules d'atomoxétine)

10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg et 100 mg d'atomoxétine (sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine)

Norme Teva

Inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline
pour le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 27 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation :227394

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
ABUS ET DÉPENDANCE	24
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE	31
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	37
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	50
TOXICOLOGIE	54
RÉFÉRENCES	57
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	61

PrTEVA-ATOMOXETINE
(capsules d'atomoxétine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg et 100 mg	<p>Les ingrédients non médicinaux des capsules à 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg sont les suivants : amidon pré-gélatinisé et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe des capsules, faite de gélatine dure, contient du dioxyde de titane et au moins l'un des colorants suivants : D&C jaune n° 10 (capsules de 18 mg), AD&C bleu n° 1/Bleu brillant FCF (capsules de 25 mg et de 40 mg) et D&C jaune n° 10, AD&C bleu n° 1/Bleu brillant FCF (capsules de 60 mg).</p> <p>Les ingrédients non médicinaux des capsules à 80 mg et 100 mg sont l'amidon pré-gélatinisé et la diméthicone. Les capsules comme telles contiennent du dioxyde de titane, de la gélatine et de l'oxyde de fer rouge.</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) est indiqué dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans ou plus, l'adolescent et l'adulte.

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV) nécessite la présence de symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention qui causent une gêne fonctionnelle et qui étaient présents avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants, être plus graves que ce qu'on observe habituellement chez les personnes d'un niveau de développement comparable, causer une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et être présents dans 2 milieux ou plus, par exemple à l'école (ou au travail) et à la maison. Les symptômes ne peuvent pas être mieux expliqués par un autre trouble mental. Le diagnostic du type inattention nécessite la présence persistante d'au moins 6 des symptômes suivants depuis au moins 6 mois : ne pas prêter attention aux détails ou faire des erreurs d'inattention, avoir du mal à soutenir son attention, ne pas bien écouter, ne pas se conformer aux consignes, manquer d'organisation, éviter les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, perdre des objets, se

laisser distraire facilement, oublier souvent. Le diagnostic du type hyperactivité-impulsivité nécessite la présence persistante d'au moins 6 des symptômes suivants depuis au moins 6 mois : gigoter ou se tortiller, ne pas rester assis, courir ou grimper quand c'est inapproprié, avoir du mal à se tenir tranquille, être toujours en mouvement, trop parler, répondre trop tôt, ne pas attendre son tour, imposer sa présence. Le diagnostic du type mixte nécessite que les critères des deux types, inattention et hyperactivité-impulsivité, soient remplis.

Considérations diagnostiques spéciales

La cause précise du TDAH est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Un diagnostic adéquat doit reposer sur l'utilisation de ressources tant médicales que psychologiques, scolaires et sociales spéciales. Un trouble d'apprentissage n'est pas nécessaire. Le diagnostic doit être basé sur les antécédents et une évaluation complète du patient et pas seulement sur la présence du nombre nécessaire de critères diagnostiques selon le DSM-IV.

Nécessité d'un programme thérapeutique complet

TEVA-ATOMOXETINE est indiqué dans le cadre d'un programme thérapeutique global du TDAH, susceptible de comprendre d'autres mesures (de nature psychologique, éducative ou sociale). Une pharmacothérapie n'est pas nécessairement indiquée chez tous les patients atteints de ce syndrome. TEVA-ATOMOXETINE n'est pas destiné aux patients qui présentent des symptômes secondaires à des facteurs environnementaux ou à d'autres troubles psychiatriques primaires, y compris une psychose. Il est essentiel de placer les enfants et les adolescents atteints de TDAH dans un établissement d'enseignement approprié et une intervention psychosociale est souvent utile. Quand des mesures correctives ne suffisent pas à elles seules, la décision de prescrire une pharmacothérapie doit dépendre de l'évaluation, par le médecin, de la chronicité et de la sévérité des symptômes du patient.

Enfants (< 6 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- *Hypersensibilité* : TEVA-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue à l'atomoxétine ou à un autre constituant du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- *Inhibiteurs de la monoamine-oxydase* : TEVA-ATOMOXETINE ne doit pas être pris en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ni moins de 2 semaines après l'arrêt d'un tel médicament. Un traitement par IMAO ne doit pas commencer moins de 2 semaines après l'arrêt du traitement par TEVA-ATOMOXETINE. La prise concomitante d'un IMAO et d'autres médicaments qui influent sur les concentrations des monoamines dans le cerveau a donné lieu à des réactions graves et parfois mortelles (y

compris hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental comme une extrême agitation progressant vers le délire et le coma). Certains patients ont présenté des signes évocateurs du syndrome malin des neuroleptiques. De telles réactions peuvent se produire quand ces médicaments sont administrés en même temps ou de manière rapprochée.

- *Phéochromocytome* : TEVA-ATOMOXETINE ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent ou qui ont des antécédents de phéochromocytome. En effet, de graves réactions, dont l'hypertension et la tachyarythmie, ont été signalées chez de tels patients ayant reçu de l'atomoxétine.
- *Glaucome à angle fermé* : Comme la prise de chlorhydrate d'atomoxétine a été associée à un risque accru de mydriase pendant les essais cliniques, son administration n'est pas recommandée en présence d'un glaucome à angle fermé.
- Maladie cardiovasculaire symptomatique.
- *Troubles cardiovasculaires graves* : TEVA-ATOMOXETINE ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires graves et dont l'état pourrait se détériorer en cas d'augmentation cliniquement importante de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.
- Hypertension modérée à grave.
- Artériosclérose avancée.
- Hyperthyroïdie non maîtrisée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

POSSIBILITÉ D'EFFETS SUR LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS POUVANT MENER À UNE AUTOMUTILATION

- **Données d'essais cliniques contrôlés par placebo chez les enfants** : Une analyse combinée des résultats d'études contrôlées par placebo de 6 à 18 semaines a révélé une fréquence plus élevée d'événements liés au suicide chez les enfants et les adolescents traités par le chlorhydrate d'atomoxétine par rapport à ceux prenant un placebo. Sur les 1 357 patients ayant reçu du chlorhydrate d'atomoxétine, 5 (soit 0,37 %) ont eu des **pensées suicidaires** par rapport à aucun des 851 patients (soit 0 %) prenant un placebo. De plus, une **tentative de suicide** (surdosage) a été signalée chez les patients du groupe sous chlorhydrate d'atomoxétine. Il n'y a eu aucun suicide pendant les études. (Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, *Enfants (de 6 à 18 ans)*.)

- **Données de pharmacovigilance** : De très rares cas de pensées suicidaires, de tentatives de suicide, de dépression suicidaire et de suicides ont été signalés chez les enfants, les adolescents et les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance, Tableau 8 et Tableau 9).

Le TDAH et ses comorbidités connexes peuvent être associés à une augmentation du risque d'idéations ou de comportement suicidaires. Il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition de pensées suicidaires ou de tout autre indicateur de risque de comportement suicidaire chez les patients de tous âges, y compris une modification de type « agitation » des émotions ou du comportement et l'aggravation clinique des symptômes.

La famille et tous ceux qui s'occupent d'un enfant traité par TEVA-ATOMOXETINE doivent être avertis de surveiller attentivement l'apparition de signes d'agitation, d'anxiété, d'attaque de panique, d'hostilité, d'irritabilité, d'hypomanie ou de manie ainsi que l'émergence de modifications inhabituelles du comportement, d'autres symptômes ou de tendances suicidaires, en particulier lorsque le traitement vient de commencer ou que la dose a été modifiée. Ces symptômes doivent être signalés immédiatement au fournisseur de soins. Les observations faites au quotidien par la famille et les donneurs de soins doivent faire partie de la surveillance.

Dépistage du trouble bipolaire

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on traite le TDAH chez un patient qui présente un trouble bipolaire comorbide, car il existe un risque de déclencher un épisode maniaque ou mixte chez les personnes exposées au trouble bipolaire. Avant donc de commencer un traitement par TEVA-ATOMOXETINE chez un patient présentant des symptômes de dépression comorbides, on doit vérifier adéquatement si ce dernier est à risque de trouble bipolaire; pareil dépistage doit comprendre une anamnèse psychiatrique détaillée portant entre autres sur les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Émergence de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'administration de doses habituelles d'atomoxétine chez des enfants ou des adolescents sans antécédents de manie ou de maladie psychotique peut donner lieu à l'apparition, durant le traitement, de symptômes psychotiques ou maniaques, comme des hallucinations, des pensées délirantes ou des épisodes de manie. Si de tels symptômes se manifestent, il faut songer au fait qu'il peut y avoir un lien avec l'atomoxétine, et envisager l'interruption du traitement. L'analyse d'un regroupement de diverses études à court terme contrôlées par placebo montre que des symptômes de ce type se sont manifestés à une fréquence d'environ 0,2 % (soit 4 patients sur 1939 sujets ayant été exposés pendant plusieurs semaines à des doses habituelles d'atomoxétine) chez les patients ayant reçu l'atomoxétine, tandis que chez les 1056 patients sous placebo, aucun cas n'a été observé.

Psychose préexistante

L'administration de médicaments pour le traitement du TDAH peut également exacerber les

symptômes de trouble du comportement et de la pensée chez les patients ayant un trouble psychotique préexistant.

Atteinte hépatique grave : Selon des rapports de pharmacovigilance, le chlorhydrate d'atomoxétine peut causer une atteinte hépatique grave dans de rares cas, ce qui inclut l'insuffisance hépatique aiguë. Même si aucun signe d'atteinte hépatique n'est apparu pendant les essais cliniques — lesquels comprenaient au total environ 6000 patients —, de rares cas de lésions hépatiques cliniquement significatives ont été signalés après la commercialisation, atteinte qui a été considérée comme probablement ou possiblement reliée à l'atomoxétine. Dans un des cas, l'atteinte hépatique, se traduisant par une élévation des enzymes hépatiques [allant jusqu'à 40 fois la limite supérieure de la normale (LSN)] et une jaunisse (bilirubine allant jusqu'à 12 fois la LSN), est réapparue après la réadministration et a régressé complètement après l'interruption du traitement, ce qui prouve que le chlorhydrate d'atomoxétine était probablement à l'origine de l'atteinte hépatique. Le patient en question s'est rétabli et n'a pas eu besoin d'une transplantation hépatique. De telles réactions peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement, mais les anomalies biologiques peuvent continuer à s'aggraver pendant plusieurs semaines après l'interruption du traitement. Un cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation de foie a été signalé chez un enfant prenant de l'atomoxétine. Étant donné que ces réactions ne sont probablement pas toutes rapportées, il est impossible d'estimer exactement leur fréquence réelle. Une atteinte hépatique médicamenteuse grave, quel qu'en soit l'agent responsable, peut éventuellement se transformer en insuffisance hépatique aiguë et entraîner le décès ou nécessiter une transplantation hépatique.

En présence de jaunisse ou de signes biologiques d'atteinte hépatique, il faut mettre fin au traitement par TEVA-ATOMOXETINE et ne pas le reprendre. Un bilan hépatique doit être effectué dès le premier symptôme ou signe de dysfonctionnement hépatique (ex. prurit, urine foncée, jaunisse, sensibilité dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen ou symptômes pseudogrippaux inexplicables) (voir aussi RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Effets allergiques

Des réactions allergiques — réactions anaphylactiques, éruptions cutanées, œdème angio-neurotique et urticaire entre autres — ont été signalées, quoique rarement, par des patients prenant le chlorhydrate d'atomoxétine.

Effets sur la croissance

La croissance et le développement doivent être surveillés au cours du traitement par l'atomoxétine. Les patients nécessitant un traitement à long terme doivent être surveillés. Chez les patients dont la croissance ou la prise de poids n'est pas satisfaisante, il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement. En association avec une perte d'appétit, certains patients présentent un retard de croissance tôt au cours du traitement tant sur le plan des gains de poids et de taille. En général, après une diminution initiale dans les gains de poids et de taille, les patients traités par l'atomoxétine rattrapent, au cours du traitement à long terme, la taille et le poids moyens prévus par les données de groupe au départ.

En général, c'est au cours des 9 à 12 premiers mois du traitement que le gain de taille et de poids des enfants sous chlorhydrate d'atomoxétine accuse un retard par rapport aux valeurs prévues d'après les données chez la population normale. Après cette période, on observe un regain de poids et, au bout d'environ 3 ans de traitement, les patients sous chlorhydrate d'atomoxétine ont pris 17,9 kg en moyenne, soit un demi-kilo de plus que le poids prévu d'après leurs caractéristiques initiales. Après environ 12 mois de traitement, le gain de taille se stabilise et, après 3 ans, les patients sous chlorhydrate d'atomoxétine ont grandi de 19,4 cm en moyenne, soit 0,4 cm de moins que la valeur prévue d'après leurs caractéristiques initiales.

Appareil cardiovasculaire

Affections cardiovasculaires préexistantes

TEVA-ATOMOXETINE peut provoquer une hausse de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, aussi recommande-t-on de mesurer ces deux paramètres avant le début du traitement et périodiquement par la suite, ainsi qu'après une modification de la posologie, de telle sorte que toute augmentation cliniquement importante puisse être décelée, en particulier au cours des premiers mois.

TEVA-ATOMOXETINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une affection susceptible d'être aggravée par une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, par exemple chez ceux qui souffrent d'hypertension, de tachycardie ou d'une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

En outre, TEVA-ATOMOXETINE doit être employé avec prudence en présence de syndrome du QT long congénital ou acquis (p. ex. en raison de l'administration concomitante d'un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT) ou d'antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT. Avant de commencer un traitement par TEVA-ATOMOXETINE, on doit dépister la préexistence d'une affection cardiovasculaire ou cérébrovasculaire sous-jacente et, une fois le traitement en cours, on doit surveiller l'apparition de tout nouveau symptôme cardiaque ou cérébral.

Une hypotension orthostatique est survenue chez des sujets prenant le chlorhydrate d'atomoxétine. Dans les essais contrôlés par placebo, de courte durée, regroupant des enfants et des adolescents, 5,2 % (34/657) des sujets sous chlorhydrate d'atomoxétine et 2,0 % (8/408) des sujets sous placebo ont présenté des symptômes d'hypotension orthostatique. TEVA-ATOMOXETINE doit être utilisé avec prudence en présence de tout état susceptible de prédisposer le patient à l'hypotension ou associé à des variations soudaines de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle.

Les Tableaux 1 et 2 présentent l'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque observée durant le traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine lors d'essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des enfants et des adultes souffrant de TDAH.

Tableau 1 – Proportion d’enfants atteints de TDAH chez qui une augmentation donnée de la tension artérielle diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque a été observée par suite de l’administration de chlorhydrate d’atomoxétine (quelle que soit la dose) ou d’un placebo lors d’essais de courte durée contrôlés par placebo

Paramètre (unités)	Variation p/r à la valeur initiale (limite d’intérêt)	Pourcentage d’enfants atteints de TDAH (%)			
		Moment de l’observation			
		Maximal (variation lors de toute visite après le début de l’essai)		Critère de jugement (variation au moment de la dernière visite)	
		Chlorhydrate d’atomoxétine N = 2287	Placebo N = 1334	Chlorhydrate d’atomoxétine N = 2287	Placebo N = 1334
TA diastolique (mm Hg)	5	63	54	39	30
	10	42	33	22	15
	20	10	7	4	2
TA systolique (mm Hg)	5	60	55	36	32
	10	42	36	22	17
	20	12	9	5	3
Fréquence cardiaque (bpm)	10	49	36	31	18
	20	23	11	12	4
	40	2	1	1	0

Tableau 2 – Proportion d’adultes atteints de TDAH chez qui une augmentation donnée de la tension artérielle diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque a été observée par suite de l’administration de chlorhydrate d’atomoxétine (quelle que soit la dose) ou d’un placebo lors d’essais de longue durée contrôlés par placebo

Paramètre (unités)	Variation p/r à la valeur initiale (limite d’intérêt)	Pourcentage d’adultes atteints de TDAH (%)			
		Moment de l’observation			
		Maximal (variation lors de toute visite après le début de l’essai)		Critère de jugement (variation au moment de la dernière visite)	
		Chlorhydrate d’atomoxétine N = 499	Placebo N = 1334	Chlorhydrate d’atomoxétine N = 499	Placebo N = 1334
TA diastolique (mm Hg)	5	53	49	31	24
	10	31	23	15	10
	20	4	2	2	1
TA systolique (mm Hg)	5	59	56	33	25
	10	37	38	20	12
	20	11	8	4	3
Fréquence cardiaque (bpm)	10	57	38	30	18
	20	23	11	8	3
	40	1	0	0	0

Le Tableau 3 présente l’augmentation globale de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque observée durant le traitement par le chlorhydrate d’atomoxétine lors d’essais cliniques contrôlés ou non par placebo menés chez des enfants souffrant de TDAH.

Tableau 3 – Proportion globale d’enfants atteints de TDAH chez qui une augmentation donnée de la tension artérielle diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque a été observée par suite de l’administration de chlorhydrate d’atomoxétine (quelle que soit la dose) lors d’essais cliniques contrôlés ou non

Paramètre (unités)	Variation p/r à la valeur initiale (limite d’intérêt)	Chlorhydrate d’atomoxétine N = 8417 Pourcentage d’enfants atteints de TDAH (%)	
		Moment de l’observation	
		Maximal (variation lors de toute visite après le début de l’essai)	Critère de jugement (variation au moment de la dernière visite)
TA diastolique (mm Hg)	5	74	41
	10	56	24
	20	18	5
TA systolique (mm Hg)	5	73	42
	10	57	27
	20	23	8
Fréquence cardiaque (bpm)	10	64	31
	20	39	12
	40	5	1

Mort subite et anomalies cardiaques structurales préexistantes ou autres problèmes cardiaques graves

Enfants et adolescents : Des cas de mort subite associée à l’administration d’atomoxétine en doses habituelles ont été signalés chez des enfants ayant des anomalies cardiaques structurales ou d’autres problèmes cardiaques graves, de même que chez certains patients *qui n’avaient pas* d’anomalies cardiaques structurales. Bien que certains problèmes cardiaques graves constituent à eux seuls un risque élevé de mort subite, l’atomoxétine ne devrait généralement pas être administrée à des enfants ou des adolescents qui ont une anomalie cardiaque structurale grave connue, qui souffrent de myocardiopathie, d’anomalies graves du rythme cardiaque ou de toute autre affection cardiaque grave qui augmente leur vulnérabilité aux effets noradrénergiques de l’atomoxétine.

Adultes : Des cas de mort subite, d’AVC et d’infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes qui prenaient de l’atomoxétine aux doses habituellement utilisées pour le traitement du TDAH. Bien que le rôle joué par l’atomoxétine dans ces cas soit également inconnu, étant donné qu’anomalies cardiaques structurales graves, myocardiopathie, anomalies graves du rythme cardiaque, coronaropathie et autres affections cardiaques graves sont plus susceptibles d’être observées chez les adultes que chez les enfants, on doit songer à ne pas entreprendre de traitement chez toute personne adulte qui présente une anomalie cardiaque cliniquement importante.

Généralités

Enfants : En théorie, tous les médicaments indiqués pour traiter le TDAH ont le potentiel pharmacologique d’accroître le risque de mort subite ou de décès lié à des troubles cardiaques.

Même s'il n'a pas été prouvé que ces médicaments augmentent effectivement le risque d'effets indésirables de nature cardiaque, les professionnels de la santé qui les prescrivent doivent en tenir compte.

Tous les médicaments ayant des effets sympathomimétiques prescrits pour le traitement du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : *a*) s'adonnent à des exercices ou à d'autres activités physiques intenses, *b*) prennent des stimulants ou *c*) ont des antécédents familiaux de mort subite ou de décès lié à des troubles cardiaques. Par conséquent, avant de commencer l'administration d'un sympathomimétique, il faut faire passer au patient un examen physique et se renseigner sur ses antécédents personnels et familiaux (ce qui inclut les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires), afin de déceler la présence éventuelle d'une affection cardiaque. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents, et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus poussée peut être envisagée (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme). Une évaluation cardiaque doit être effectuée sans délai chez tout patient qui présente des symptômes évocateurs de cardiopathie durant le traitement du TDAH, comme entre autres une douleur thoracique à l'effort ou une syncope inexplicée. Si un patient doit recevoir TEVA-ATOMOXÉTINE pendant une période prolongée, son état cardiovasculaire devra être évalué périodiquement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets génito-urinaires

Effets sur le débit de l'urine : Lors des essais contrôlés sur le TDAH chez l'adulte, les taux de rétention d'urine et de retard de la miction étaient plus élevés chez les sujets sous atomoxétine que chez ceux sous placebo. Tout cas de rétention d'urine ou de retard de la miction doit être considéré comme pouvant être dû à l'atomoxétine.

Priapisme : Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de rares cas de priapisme, c'est-à-dire d'érection prolongée, douloureuse ou non, persistant pendant plus de quatre heures, chez des enfants et des adultes ayant reçu du chlorhydrate d'atomoxétine. L'érection a pris fin dans les cas où le patient a reçu de l'information par la suite, et dans certains cas lorsque le traitement a été interrompu. Une consultation médicale immédiate s'impose en cas de priapisme présumé.

Effets vasculaires

Vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud

Les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH, qu'ils soient stimulants ou non (comme le chlorhydrate d'atomoxétine), sont associés à une vasculopathie périphérique, y compris au phénomène de Raynaud. En général, les signes et les symptômes sont intermittents et légers; cependant, de très rares séquelles comprennent des cas d'ulcérations digitales ou de dégradation des tissus mous. Une vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud, a été signalée dans des rapports de pharmacovigilance, à des périodes et à des doses différentes, dans tous les groupes d'âge, tout au long du traitement. Les signes et les symptômes disparaissent généralement à la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement. Il importe de surveiller étroitement l'apparition de toute anomalie digitale chez les patients qui prennent des médicaments contre le TDAH. Une évaluation clinique plus poussée (en rhumatologie, par

exemple) pourrait être appropriée dans certains cas.

Populations et cas particuliers

Grossesse : Aucune étude contrôlée adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. TEVA-ATOMOXETINE ne doit pas être administré durant la grossesse à moins que les avantages possibles justifient les risques pour le fœtus. Les effets du chlorhydrate d'atomoxétine sur le travail et l'accouchement chez l'humain sont inconnus.

L'exposition de femmes enceintes au chlorhydrate d'atomoxétine pendant les essais cliniques était très limitée.

Allaitement : L'atomoxétine et/ou ses métabolites sont passés dans le lait de rates. On ignore si l'atomoxétine passe dans le lait humain. L'administration de TEVA-ATOMOXETINE à une femme qui allaite impose la prudence.

Enfants (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Enfants (de 6 à 18 ans) :

Risque de comportements et de pensées suicidaires chez les enfants (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSSIBILITÉ D'EFFETS SUR LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS POUVANT MENER À UNE AUTOMUTILATION).

Données d'essais cliniques contrôlés par placebo chez les enfants : Une analyse combinée des résultats de 12 études contrôlées par placebo (11 sur le TDAH et 1 sur l'énurésie) de courte durée (6 à 18 semaines) a révélé un risque plus élevé d'événements liés au suicide chez les enfants et les adolescents traités par le chlorhydrate d'atomoxétine par rapport à ceux prenant un placebo. Sur les 1357 patients ayant reçu du chlorhydrate d'atomoxétine, 5 (soit 0,37 %) ont eu des **pensées suicidaires** par rapport à aucun des 851 patients (soit 0 %) prenant un placebo. De plus, une **tentative de suicide** (surdosage) a été signalée chez les patients du groupe sous chlorhydrate d'atomoxétine. Ces six cas ont été signalés chez des patients sous chlorhydrate d'atomoxétine de sexe masculin âgés de 7 à 12 ans. Aucun cas n'a été observé chez les adolescents plus âgés, qui constituaient environ 25 % de la population étudiée. Le délai avant la manifestation d'un comportement suicidaire se situait entre 9 et 32 jours, et les doses administrées se situaient entre 0,48 et 1,40 mg/kg/jour. Une analyse semblable des patients adultes recevant le chlorhydrate d'atomoxétine comme traitement du TDAH ou d'un trouble dépressif majeur (TDM) n'a révélé aucune augmentation du risque de pensées ou de comportements suicidaires avec le chlorhydrate d'atomoxétine par rapport au placebo.

Ces résultats n'incluaient pas six cas (trois sous chlorhydrate d'atomoxétine et trois sous placebo) de gestes non mortels possiblement automutilatoires dans un but inconnu, dont brûlures et prise de plusieurs doses du médicament à la fois.

Données de pharmacovigilance : De très rares cas de pensées suicidaires, de tentatives de

suicide, de dépression suicidaire et de suicides ont été signalés chez les enfants, les adolescents et les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance, Tableau 8 et Tableau 9).

Il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition de pensées suicidaires ou de tout autre indicateur de risque de comportement suicidaire chez les patients de tous âges, y compris une modification de type « agitation » des émotions ou du comportement et l'aggravation clinique des symptômes.

Irritabilité et sautes d'humeur : Données des essais cliniques

Les données des essais cliniques menés auprès des enfants et des adolescents montrent que la fréquence d'irritabilité, de sautes d'humeur, d'agressivité, de pleurs et d'envie de pleurer est plus élevée avec le chlorhydrate d'atomoxétine qu'avec le placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 4 et Tableau 5). Le lien, s'il en existe un, entre ces événements et les comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH demeure incertain.

Agressivité ou hostilité

Il y a lieu de surveiller l'apparition ou l'aggravation de l'agressivité ou de l'hostilité chez les patients qui commencent un traitement contre le TDAH.

Il faut indiquer aux soignants et aux patients de contacter immédiatement le médecin s'ils remarquent une augmentation de l'agressivité ou de l'hostilité.

De l'agressivité ou de l'hostilité ont été signalées chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH. Ces comportements ont également été associés à certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve décisive permettant de conclure que l'atomoxétine cause de l'agressivité ou de l'hostilité, ces comportements ont été observés plus fréquemment dans les essais cliniques chez les enfants, les adolescents et les adultes traités par l'atomoxétine comparativement à ceux recevant le placebo (rapports de risque variant de 1,03 chez les enfants et les adolescents à 1,38 chez les adultes, ce qui n'est pas statistiquement significatif).

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine chez les personnes âgées n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des examens de laboratoire réguliers ne sont pas nécessaires.

Métabolisme par le CYP2D6 : Les métaboliseurs lents (ML) des substrats du CYP2D6 présentent une ASC 10 fois plus élevée et une concentration maximale 5 fois plus élevée que les métaboliseurs rapides (MR) pour une dose donnée du chlorhydrate d'atomoxétine. Environ 7 % des personnes de race blanche sont des ML. Il existe des examens de laboratoire

pour identifier les ML. Les taux sanguins observés chez les ML sont similaires à ceux constatés chez les sujets prenant un puissant inhibiteur du CYP2D6. Les taux sanguins élevés des ML donnent lieu à un taux plus élevé de certains effets indésirables du chlorhydrate d'atomoxétine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Le chlorhydrate d'atomoxétine a été administré à 3262 enfants ou adolescents atteints de TDAH et à 471 adultes atteints de TDAH dans le cadre d'études cliniques. Durant ces essais cliniques, 1409 patients (1236 enfants ou adolescents et 173 adultes) ont été traités pendant plus de 1 an et 1940 patients (1704 enfants ou adolescents et 236 adultes), pendant plus de 6 mois.

Les données des tableaux et du texte qui suivent ne peuvent pas servir à prédire la fréquence d'effets indésirables en pratique médicale courante, car les caractéristiques des patients et d'autres facteurs de cette pratique sont différents de ceux des essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne peuvent pas être comparées aux données recueillies dans des études cliniques mettant en jeu des traitements, des méthodologies ou des chercheurs différents. Les données présentées ci-dessous aident le médecin prescripteur à estimer la part relative des facteurs médicamenteux ou autres à la fréquence d'effets indésirables dans la population étudiée.

Essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents

Effets indésirables qui ont justifié l'abandon du traitement lors des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents : Dans les essais contrôlés par placebo, de courte durée, menés chez des enfants et des adolescents, 4,1 % (27/661) des sujets sous atomoxétine et 1,2 % (5/410) des sujets sous placebo ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Dans l'ensemble des études (y compris les études ouvertes et celles de longue durée), 5,8 % des métaboliseurs rapides (MR) et 8,9 % des métaboliseurs lents (ML) ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. La somnolence (0,8 %, n = 5), l'agressivité (0,5 %, n = 3), l'irritabilité (0,5 %, n = 3), les vomissements (0,5 %, n = 3) et les douleurs abdominales (0,3 %, n = 2) sont les motifs d'abandon qui ont été signalés par plus de 1 patient traité par le chlorhydrate d'atomoxétine.

Effets indésirables observés couramment lors des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée, menés chez des enfants et des adolescents : Le Tableau 4 énumère les effets indésirables qui ont été associés couramment à l'administration du chlorhydrate d'atomoxétine (fréquence de 2 % ou plus) et qui n'ont pas été observés à une fréquence aussi élevée chez les sujets sous placebo (incidence plus élevée avec le chlorhydrate d'atomoxétine qu'avec le placebo) des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée. Les résultats étaient similaires avec 2 prises par jour et 1 prise par jour, sauf en ce qui concerne les effets indésirables énumérés dans le Tableau 5 en fonction du nombre de prises par jour. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients traités par le chlorhydrate d'atomoxétine (fréquence de 5 % ou plus et au moins le double de la fréquence observée avec le placebo, quel que soit le nombre de doses par jour) étaient : diminution de l'appétit, étourdissements, dyspepsie, fatigue et/ou léthargie, irritabilité, nausées, somnolence et vomissements (voir

Tableau 4). Les Tableaux 1 à 3 présentent des résultats additionnels sur les effets de l'atomoxétine sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque observés dans les essais cliniques sur le TDAH.

Tableau 4 – Effets indésirables associés couramment au chlorhydrate d'atomoxétine pendant les essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH^a

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Chlorhydrate d'atomoxétine (n = 657)	Placebo (n = 408)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales hautes	18	13
Dyspepsie	5	1
Nausées	9	6
Vomissements	11	6
Troubles généraux		
Fatigue et/ou léthargie	8	4
Résultats des analyses		
Perte de poids	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	2	< 1
Diminution de l'appétit	16	6
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	5	2
Céphalées	21	20
Somnolence	10	4
Troubles psychiatriques		
Irritabilité	7	4
Sauts d'humeur	2	<1
Troubles respiratoires		
Rhinorrhée	4	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	3	1

^a Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant l'atomoxétine et moins souvent avec le placebo. Les effets suivants n'ont pas rempli ces critères, mais ont été signalés par plus de patients sous atomoxétine que de patients sous placebo et sont peut-être liés au traitement par l'atomoxétine : agressivité, élévation de la pression artérielle, réveil matinal précoce, bouffées de chaleur, mydriase, tachycardie sinusale, pleurs, envie de pleurer et pensées suicidaires. Les effets suivants ont été signalés par au moins 2 % des patients sous atomoxétine et aussi, ou plus souvent, avec le placebo : toux, diarrhée, insomnie, congestion nasale, rhinopharyngite, pharyngite, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures.

Tableau 5 – Effets indésirables associés couramment au chlorhydrate d’atomoxétine dans les essais de courte durée (9 semaines ou moins) menés chez des enfants et des adolescents^a

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l’effet et recevant 2 prises par jour		Pourcentage de patients ayant signalé l’effet et recevant 1 prise par jour	
	Chlorhydrate d’atomoxétine (n = 340)	Placebo (n = 207)	Chlorhydrate d’atomoxétine (n = 317)	Placebo (n = 201)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales	1	< 1	3	< 1
Douleurs abdominales hautes	21	16	15	8
Constipation	3	1	< 1	0
Dyspepsie	4	2	6	<1
Nausées	7	8	10	4
Vomissements	12	9	11	2
Troubles généraux				
Fatigue et/ou léthargie	5	5	11	2
Pyrexie	5	7	6	4
Infections et infestations				
Otite	3	1	1	< 1
Grippe	3	1	1	<1
Pharyngite streptococcique	2	< 1	< 1	< 1
Résultats des analyses				
Perte de poids	3	0	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Anorexie	2	< 1	3	< 1
Diminution de l’appétit	13	6	19	5
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	6	3	4	< 1
Céphalées	28	25	14	15
Sédation	1	1	3	1
Somnolence	7	5	14	3
Troubles psychiatriques				
Agressivité	1	1	3	<1
Pleurs	2	1	1	0
Sautes d’humeur	2	0	3	1
Irritabilité	8	5	6	3
Troubles respiratoires				
Toux	11	7	6	9
Rhinorrhée	4	3	3	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	4	1	2	1

^a Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant l’atomoxétine et moins souvent avec le placebo, dans les essais portant sur 1 ou 2 prises par jour.

Les effets indésirables suivants sont survenus chez des patients enfants et adolescents lors d'essais cliniques en cours :

Fréquents : dépression (y compris dépression majeure, symptômes de dépression, humeur dépressive et dysphorie), insomnie (y compris insomnie d'endormissement, insomnie du milieu de la nuit et insomnie du matin) et prurit.

Peu fréquents : asthénie, palpitations, tachycardie sinusale, syncope (y compris syncope vasovagale) et tremblements.

Les effets indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6 enfants et adolescents et étaient significativement plus fréquents sur le plan statistique chez les ML que chez les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 : diminution de l'appétit (24 % des ML, 17 % des MR), insomnie et insomnie du milieu de la nuit (14 % des ML, 7 % des MR), perte de poids (7 % des ML, 4 % des MR), constipation (7 % des ML, 4 % des MR), sédation (4 % des ML, 2 % des MR), dépression et/ou humeur dépressive (5 % des ML, 3 % des MR), éraflure (4 % des ML, 2 % des MR), tremblements (5 % des ML, 1 % des MR), réveil matinal précoce (2 % des ML, 1 % des MR), énurésie (3 % des ML, 1 % des MR), prurit (3 % des ML, 1 % des MR), mydriase (2 % des ML, 1 % des MR), conjonctivite (3 % des ML, 1 % des MR), syncope (2 % des ML, 1 % des MR), morsure d'animal (2 % des ML, 1 % des MR).

Essais cliniques menés chez des adultes

Effets indésirables qui ont justifié l'abandon du traitement lors des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée, menés chez des adultes : Dans les essais contrôlés par placebo, de courte durée, chez des adultes, 8,5 % (23/270) des sujets sous atomoxétine et 3,4 % (9/266) des sujets sous placebo ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. L'insomnie (1,1 %, n = 3), les douleurs thoraciques (0,7 %, n = 2), les palpitations (0,7 %, n = 2) et la rétention d'urine (0,7 %, n = 2) sont les motifs d'abandon qui ont été signalés par plus de 1 patient traité par le chlorhydrate d'atomoxétine.

Effets indésirables observés couramment lors des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée, menés chez des adultes : Le Tableau 6 énumère les effets indésirables qui ont été associés couramment à l'administration du chlorhydrate d'atomoxétine (fréquence de 2 % ou plus) et qui n'ont pas été observés à une fréquence aussi élevée chez les sujets sous placebo (incidence plus élevée avec le chlorhydrate d'atomoxétine qu'avec le placebo).

Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients traités par le chlorhydrate d'atomoxétine (fréquence de 5 % ou plus et qui était au moins le double de la fréquence observée avec le placebo) étaient : constipation, bouche sèche, nausées, diminution de l'appétit, étourdissements, insomnie, diminution de la libido, problèmes d'éjaculation, trouble d'érection, retard de la miction et/ou rétention d'urine et/ou difficulté à la miction et dysménorrhée (voir Tableau 6). Les Tableaux 1 à 3 présentent des résultats additionnels sur les effets de l'atomoxétine sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque observés dans les essais cliniques sur le TDAH.

Tableau 6 – Effets indésirables associés couramment au chlorhydrate d’atomoxétine dans les essais de courte durée (10 semaines ou moins) chez des adultes

Effet indésirable ^a	Pourcentage de patients ayant signalé l’effet	
	Chlorhydrate d’atomoxétine (n = 269)	Placebo (n = 263)
Troubles cardiaques		
Palpitations	4	1
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	10	4
Sécheresse buccale	21	6
Dyspepsie	6	4
Flatulence	2	1
Nausées	12	5
Troubles généraux		
Fatigue et/ou léthargie	7	4
Pyrexie	3	2
Frissons	3	1
Infections		
Sinusite	6	4
Résultats des analyses		
Perte de poids	2	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l’appétit	10	3
Troubles musculosquelettiques		
Myalgie	3	2
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	6	2
Maux de tête	17	17
Insomnie et/ou insomnie du milieu de la nuit	17	8
Paresthésie	4	2
Céphalée dans la sinusite aiguë	3	1
Troubles psychiatriques		
Rêves anormaux	4	3
Diminution de la libido	6	2
Trouble du sommeil	4	2
Troubles rénaux et urinaires		
Retard de la miction et/ou rétention urinaire et dysurie	8	0
Troubles de la reproduction et troubles mammaires		
Dysménorrhée ^c	7	3
Absence d’éjaculation ^b et/ou trouble de l’éjaculation ^b	5	2
Dysfonction érectile ^b	7	1
Impuissance ^b	3	0

Effet indésirable ^a	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Chlorhydrate d'atomoxétine (n = 269)	Placebo (n = 263)
Retard menstruel ^c	2	1
Trouble menstruel ^c	3	2
Irrégularité menstruelle ^c	2	0
Orgasme inhabituel	2	1
Prostatite ^b	3	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées	2	1
Transpiration accrue	4	1
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	3	1

^a Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant l'atomoxétine et moins souvent avec le placebo. Les effets suivants n'ont pas rempli ces critères, mais ont été signalés par plus de patients sous atomoxétine que de patients sous placebo et sont peut-être liés au traitement par l'atomoxétine : réveil matinal précoce, refroidissement des extrémités, tachycardie. Les effets suivants ont été signalés par au moins 2 % des patients sous atomoxétine et aussi, ou plus souvent, avec le placebo : douleurs abdominales hautes, arthralgie, dorsalgie, toux, diarrhée, grippe, irritabilité, rhinopharyngite, mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures, vomissements.

^b En fonction du nombre total d'hommes (chlorhydrate d'atomoxétine, n = 174; placebo, n = 172).

^c En fonction du nombre total de femmes (chlorhydrate d'atomoxétine, n = 95; placebo, n = 91).

Les effets indésirables suivants sont survenus chez des patients adultes lors d'essais cliniques en cours :

Fréquents : agitation, asthénie, dysgueusie, sensation d'agitation, bouffées de chaleur, hyperhidrose, pollakiurie, somnolence (y compris sédation), douleur aux testicules, soif et tremblements.

Peu fréquents : sensation de froid, spasmes musculaires, prurit, nervosité, urticaire et vue brouillée.

Les effets indésirables suivants sont survenus chez au moins 2 % des ML du CYP2D6 adultes et étaient significativement plus fréquents sur le plan statistique chez les ML que chez les MR du CYP2D6 : vue brouillée (3,9 % des ML, 1,3 % des MR), bouche sèche (34,5 % des ML, 17,4 % des MR), constipation (11,3 % des ML, 6,7 % des MR), sensation d'agitation (4,9 % des ML, 1,9 % des MR), diminution de l'appétit (23,2 % des ML, 14,7 % des MR), tremblements (5,4 % des ML, 1,2 % des MR), insomnie (19,2 % des ML, 11,3 % des MR), trouble du sommeil (6,9 % des ML, 3,4 % des MR), insomnie du milieu de la nuit (5,4 % des ML, 2,7 % des MR), insomnie du matin (3,0 % des ML, 0,9 % des MR), rétention d'urines (5,9 % des ML, 1,2 % des MR), dysfonction érectile (20,9 % des ML, 8,9 % des MR), trouble d'éjaculation (6,1 % des ML, 2,2 % des MR), hyperhidrose (14,8 % des ML, 6,8 % des MR), refroidissement des extrémités (3,0 % des ML, 0,5 % des MR).

Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme : L'atomoxétine semble altérer la fonction sexuelle chez certains patients. Les changements de performance, de satisfaction et de désir sexuels ne sont pas bien évalués dans la plupart des essais cliniques parce qu'ils nécessitent une attention particulière et que les patients et les médecins peuvent hésiter à en parler. Par

conséquent, les estimations de la fréquence mentionnées dans la monographie d'un produit pour les effets indésirables sexuels et les problèmes de performance sont probablement inférieures aux fréquences réelles. Le tableau 4 ci-dessous présente la fréquence des effets secondaires sexuels qui ont été signalés par au moins 2 % des adultes recevant le chlorhydrate d'atomoxétine lors des essais contrôlés par placebo.

Tableau 7 – Fréquence des effets secondaires sexuels signalés par ≥ 2 % des patients sous chlorhydrate d'atomoxétine dans les essais contrôlés par placebo

	Chlorhydrate d'atomoxétine	Placebo
Dysfonction érectile ^a	7 %	1 %
Diminution de la libido	6 %	2 %
Absence d'éjaculation ^b et/ou trouble d'éjaculation ^a	5 %	2 %
Impuissance ^a	3 %	0 %
Orgasme inhabituel	2 %	1 %

^a Hommes seulement.

Aucune étude contrôlée adéquate n'a examiné les dysfonctions sexuelles liées au traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine. Même s'il est difficile de connaître précisément le risque de dysfonctions sexuelles associées au chlorhydrate d'atomoxétine, les médecins devraient demander à leurs patients s'ils éprouvent de tels effets.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance

On estime que plus de 5 millions de patients ont été traités par le chlorhydrate d'atomoxétine au cours des 5 premières années suivant sa commercialisation, ce qui représente 1 715 000 années-patients de traitement.

Le Tableau 8 et le Tableau 9 sont basés sur les rapports spontanés d'effets indésirables reçus après la commercialisation. Pour calculer les pourcentages indiqués, on a divisé le nombre de rapports de chaque effet indésirable faits à la compagnie par le nombre estimé de patients ayant été exposés au médicament pendant la même période. Un lien causal entre le chlorhydrate d'atomoxétine et l'apparition de ces effets n'a pas été démontré.

Tableau 8 — Rapports spontanés d'effets indésirables observés après la commercialisation du chlorhydrate d'atomoxétine chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Troubles cardiaques				
Palpitations				X
Tachycardie sinusale			X	
Allongement de l'intervalle QT à l'ÉCG ^a				X
Troubles oculaires				
Mydriase			X	
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale			X	
Dyspepsie				X
Effets hépatobiliaires				X
Bilan hépatique anormal				X
Nausées			X	
Vomissements			X	
Troubles généraux				
Léthargie				X
Mort subite				X
Blessure				
Surdosage				X
Résultats des analyses				
Perte de poids			X	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Anorexie			X	
Diminution de l'appétit			X	
Troubles du système nerveux				
Étourdissements			X	
Hypoesthésie				X
Paresthésie				X
Crise convulsive ^b			X	
Somnolence		X		
Syncopé ^c				X
Tics				X
Troubles psychiatriques				
Agressivité/hostilité			X	
Anxiété			X	
Dépression et humeur dépressive			X	
Réveil matinal précoce				X
Irritabilité			X	
Sauts d'humeur			X	

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Perturbations sensorielles, y compris hallucinations				X
Comportement suicidaire ^d				X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Hyperhidrose				X
Prurit				X
Éruption cutanée			X	
Troubles génito-urinaires				
Douleur génitale (hommes)				X
Érection douloureuse ou prolongée				X
Difficulté mictionnelle				X
Rétention urinaire				X
Troubles vasculaires				
Trouble vasculaire périphérique, p. ex. phénomène de Raynaud				X
Risque d'exacerbation d'un phénomène de Raynaud préexistant				X

^a Ces cas signalés spontanément ne sont pas bien documentés et la formule de correction est inconnue.

^b Fréquence des crises convulsives signalées = 0,01 %

^c Y compris les cas de « perte de connaissance ».

^d Rapports de suicide, d'idées suicidaires, de tentative de suicide et de dépression suicidaire.

Tableau 9 – Rapports spontanés d'effets indésirables observés après la commercialisation du chlorhydrate d'atomoxétine chez des adultes atteints de TDAH

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Troubles cardiaques				
Palpitations				X
Tachycardie			X	
Allongement de l'intervalle QT à l'ÉCG ^a				X
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale			X	
Constipation			X	
Sécheresse buccale			X	
Dyspepsie				X
Flatulence				X
Effets hépatobiliaires				X
Bilan hépatique anormal				X
Nausées			X	
Troubles généraux				
Fatigue			X	

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Léthargie				X
Frissons			X	
Mort subite				X
Accident				
Surdosage				X
Résultats des analyses				
Perte de poids			X	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit			X	
Troubles du système nerveux				
Étourdissements			X	
Hypoesthésie				X
Insomnie			X	
Insomnie du milieu de la nuit				X
Crise convulsive ^b				X
Céphalée dans la sinusite aiguë				X
Syncope ^c				X
Tics				X
Troubles psychiatriques				
Anxiété			X	
Dépression et humeur dépressive			X	
Réveil matinal précoce				X
Diminution de la libido				X
Trouble du sommeil				X
Comportement suicidaire ^d				X
Troubles rénaux et urinaires				
Difficulté à la miction			X	
Retard de la miction			X	
Rétention d'urine			X	
Troubles de la reproduction et troubles mammaires				
Dysménorrhée				X
Trouble de l'éjaculation			X	
Absence d'éjaculation				X
Dysfonction érectile			X	
Douleur aux organes génitaux (hommes)				X
Irrégularité menstruelle				X
Orgasme inhabituel				X
Prostatite				X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Dermatite				X

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Hyperhidrose				X
Troubles génito-urinaires				
Douleur génitale (hommes)				X
Érection douloureuse ou prolongée				X
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur			X	
Refroidissement des extrémités				X
Trouble vasculaire périphérique, p. ex. phénomène de Raynaud				X
Risque d'exacerbation d'un phénomène de Raynaud préexistant				X

^a Ces cas signalés spontanément ne sont pas bien documentés et la formule de correction est inconnue.

^b Fréquence des crises convulsives signalées = 0,0035 %.

^c Y compris les cas de « perte de connaissance ».

^d Rapports de suicide, d'idées suicidaires, de tentative de suicide et de dépression suicidaire.

La fréquence des cas de réaction cutanée grave, d'insuffisance hépatique et de lésion hépatique grave signalés spontanément depuis la commercialisation du produit est inférieure à 0,001 %.

ABUS ET DÉPENDANCE

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'est pas une substance contrôlée.

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'est pas un stimulant. Dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, sur le potentiel d'abus chez des adultes, le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas été associé à un profil de réponse qui évoquait des propriétés stimulantes ou euphorisantes.

Les données d'essais cliniques regroupant plus de 4000 enfants, adolescents et adultes atteints de TDAH n'ont révélé que des cas isolés de détournement ou de prise inappropriée du chlorhydrate d'atomoxétine. On n'a constaté aucun effet rebond et aucun effet indésirable évoquant un syndrome lié à l'arrêt du traitement ou de sevrage.

Dans les études précliniques, l'atomoxétine n'a pas présenté d'effets comportementaux ni de propriétés stimulantes associés aux médicaments ayant un risque d'abus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le chlorhydrate d'atomoxétine est métabolisé principalement par la voie du CYP2D6, en 4-hydroxyatomoxétine. Chez les métaboliseurs rapides, les inhibiteurs du CYP2D6

(ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine) augmentent les concentrations plasmatiques d'atomoxétine à l'état d'équilibre jusqu'à des valeurs similaires à celles constatées chez les métaboliseurs lents. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du chlorhydrate d'atomoxétine quand il est administré avec un inhibiteur du CYP2D6, comme la paroxétine, la fluoxétine ou la quinidine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les métaboliseurs rapides traités par la paroxétine ou la fluoxétine, l'ASC de l'atomoxétine est environ 6 à 8 fois plus élevée et la concentration maximale à l'état d'équilibre ($C_{\max(eq)}$), environ 3 à 4 fois plus élevée que si l'atomoxétine était administrée seule.

TEVA-ATOMOXETINE doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, qui perturbent l'équilibre électrolytique ou qui inhibent CYP2D6.

Des études *in vitro* permettent de penser que la coadministration d'un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀ et de l'atomoxétine chez un métaboliseur lent n'augmentera pas davantage la concentration plasmatique de l'atomoxétine.

L'atomoxétine n'a pas produit d'inhibition ou d'induction cliniquement importante des isoenzymes du cytochrome P₄₅₀, CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 et CYP2C9 compris.

La coadministration de TEVA-ATOMOXETINE et d'un médicament qui agit sur la noradrénaline nécessite la prudence à cause du risque d'effets pharmacologiques additifs ou synergiques.

Interactions médicament-médicament

Tableau 10 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
IMAO	T	La prise concomitante ou de manière rapprochée d'un IMAO et d'autres médicaments qui influent sur les concentrations de monoamines dans le cerveau a donné lieu à des réactions graves et parfois mortelles.	Voir CONTRE-INDICATIONS.
Désipramine	EC	L'administration concomitante de chlorhydrate d'atomoxétine et de désipramine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la désipramine.	En raison de ses effets noradrénergiques, la désipramine ne doit pas être administrée avec le chlorhydrate d'atomoxétine.
Fluoxétine, paroxétine	EC	La coadministration d'un inhibiteur sélectif du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atomoxétine à l'état d'équilibre jusqu'à des valeurs similaires à celles constatées chez les métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6.	Une augmentation plus lente de la dose de chlorhydrate d'atomoxétine peut être nécessaire chez les patients qui prennent également de la fluoxétine, de la paroxétine ou un autre inhibiteur du

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			CYP2D6 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).
Salbutamol ou autres agonistes des récepteurs β -adrénergiques	EC	Aucune interaction importante n'a été observée entre le salbutamol et l'atomoxétine	L'atomoxétine peut être administrée en concomitance avec un agoniste β_2 pour inhalation – p. ex. le salbutamol –, mais elle doit être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent de tels agonistes (salbutamol compris) par voie générale (orale ou intraveineuse).
Antihypertenseurs et agents vasopresseurs	T	Effets possibles sur la pression artérielle	Le chlorhydrate d'atomoxétine doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des antihypertenseurs, des agents vasopresseurs ou tout autre médicament qui augmente la tension artérielle.
Méthylphénidate	EC	La coadministration de méthylphénidate et du chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas fait augmenter les effets cardiovasculaires davantage que l'administration du méthylphénidate seul.	
Midazolam	EC	La coadministration du chlorhydrate d'atomoxétine et de midazolam a occasionné une faible augmentation de la concentration plasmatique de midazolam.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques	<i>In vitro</i>	L'atomoxétine n'a pas modifié la liaison de la <i>warfarine</i> , de l' <i>acide acétylsalicylique</i> , de la <i>phénytoïne</i> ou du <i>diazépam</i> à l'albumine humaine <i>in vitro</i> . Ces composés n'ont pas modifié non plus la liaison de l'atomoxétine à l'albumine humaine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Médicaments qui modifient le pH gastrique	EC	Les médicaments qui élèvent le pH gastrique (<i>hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium</i> , <i>oméprazole</i>) n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du chlorhydrate d'atomoxétine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique.

Interactions médicament-aliments

TEVA-ATOMOXETINE peut être administré avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-mode de vie

Alcool : La consommation d'éthanol avec le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas changé les effets enivrants de l'éthanol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par TEVA-ATOMOXETINE doit être instauré à la plus faible dose possible. Par la suite, étant donné que la réponse varie grandement d'un patient à l'autre, le traitement doit être ajusté progressivement, jusqu'à obtention de la plus faible dose efficace.

TEVA-ATOMOXETINE ne doit pas être utilisé en présence de maladies cardiovasculaires symptomatiques ni, généralement, en présence d'anomalies cardiaques structurales connues (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants : En théorie, tous les médicaments indiqués pour traiter le TDAH ont le potentiel pharmacologique d'accroître le risque de mort subite ou de décès lié à des troubles cardiaques. Même s'il n'a pas été prouvé que ces médicaments augmentent effectivement le risque d'effets indésirables de nature cardiaque, les professionnels de la santé qui les prescrivent doivent en tenir compte.

Tous les médicaments ayant des effets sympathomimétiques prescrits pour le traitement du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : *a*) s'adonnent à des exercices ou à d'autres activités physiques intenses, *b*) prennent des stimulants ou *c*) ont des antécédents familiaux de mort subite ou de décès lié à des troubles cardiaques. Par conséquent, avant de commencer l'administration d'un sympathomimétique, il faut faire passer au patient un examen physique et se renseigner sur ses antécédents personnels et familiaux (ce qui inclut les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires), afin de détecter la présence éventuelle d'une affection cardiaque. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents, et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus poussée peut être envisagée (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme). Une évaluation cardiaque doit être effectuée sans délai chez tout patient qui présente des symptômes évocateurs de cardiopathie durant le traitement du TDAH, comme entre autres une douleur thoracique à l'effort ou une syncope inexplicée. Il faut évaluer périodiquement la santé cardiovasculaire des patients chez qui l'on considère nécessaire d'administrer un traitement prolongé par TEVA-ATOMOXETINE. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On recommande de surveiller de près l'apparition d'idées suicidaires ou de tout autre indicateur de risque de comportement suicidaire chez tous les patients, quel que soit leur âge, ce qui inclut une surveillance clinique des modifications de type « agitation », des émotions ou du comportement, et enfin de l'aggravation clinique des symptômes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSSIBILITÉ D'EFFETS SUR LE

COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS POUVANT MENER À UNE AUTOMUTILATION).

TEVA-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) doit être administré par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture, soit en une dose quotidienne unique le matin, ou en doses fractionnées le matin et en fin d'après-midi ou en début de soirée.

En général, les symptômes du TDAH commencent à diminuer 1 à 4 semaines après le début du traitement.

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'aggrave pas les tics chez les enfants et peut être administré aux patients ayant à la fois un TDAH et des tics moteurs ou le syndrome de Gilles de la Tourette. Le chlorhydrate d'atomoxétine n'aggrave pas l'anxiété chez les adultes ou les enfants et peut être utilisé chez les patients atteints de TDAH, et de troubles d'anxiété comorbides. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Patients atteints de maladie concomitante).

Les patients qui oublient une dose doivent la prendre le plus tôt possible, mais ils ne doivent pas dépasser la dose quotidienne totale prescrite de TEVA-ATOMOXETINE au cours d'une période de 24 heures.

Il n'est pas nécessaire de diminuer graduellement la dose à l'arrêt du traitement par TEVA-ATOMOXETINE.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants (de 6 ans ou plus) et adolescents pesant jusqu'à 70 kg :

Ne pas dépasser la dose initiale recommandée de TEVA-ATOMOXETINE ni les doses croissantes subséquentes. Des augmentations plus rapides de la dose peuvent être associées à une hausse des taux de somnolence et de troubles digestifs. Ne pas dépasser la dose quotidienne totale maximale recommandée de 1,4 mg/kg ou 100 mg, soit la plus faible de ces doses. Aucun bienfait additionnel n'a été attribué à l'administration de doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour (voir ESSAIS CLINIQUES). L'innocuité de doses uniques supérieures à 1,8 mg/kg/jour et de doses quotidiennes totales de plus de 1,8 mg/kg n'a pas été systématiquement évaluée. Par conséquent, on ne doit pas administrer de telles doses, étant donné la possibilité d'effets indésirables (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Innocuité cardiovasculaire, SURDOSAGE et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE [Pharmacologie liée à l'innocuité, Fonction cardiaque et Pharmacocinétique]).

Au début du traitement, la dose quotidienne totale de TEVA-ATOMOXETINE doit être d'environ 0,5 mg/kg (étape 1) pendant 7 à 14 jours. En fonction de la tolérance, la dose sera portée d'abord à environ 0,8 mg/kg/jour (étape 2) pendant 7 à 14 jours, puis à environ 1,2 mg/kg/jour (étape 3). Le tableau 11 présente la dose quotidienne de TEVA-ATOMOXETINE en fonction du poids pour chaque étape de ce schéma d'ajustement posologique. Après un

minimum de 30 jours, on doit réévaluer la dose d'entretien et l'ajuster en fonction de la réponse clinique du patient.

Chez les enfants et les adolescents pesant jusqu'à 70 kg, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 1,4 mg/kg ou 100 mg, soit la plus faible de ces doses.

Étant donné que la plus petite teneur offerte sont les capsules de 10 mg, l'enfant doit peser au moins 20 kg au moment où commence le traitement, car les capsules ne doivent être administrées qu'entières.

Tableau 11 – Dose quotidienne de TEVA-ATOMOXETINE en fonction du poids pour chaque étape de l'ajustement posologique chez les enfants et les adolescents de ≤ 70 kg

Poids corporel (kg)	Étape 1 (Environ 0,5 mg/kg/jour)	Étape 2 (Environ 0,8 mg/kg/jour)	Étape 3 (Environ 1,2 mg/kg/jour)	Dose maximale
20 – 29	10 mg/jour	18 mg/jour	25 mg/jour	1,4 mg/kg/jour ou 100 mg/jour (choisir la plus petite des deux doses)
30 – 44	18 mg/jour	25 mg/jour	40 mg/jour	
45 – 64	25 mg/jour	40 mg/jour	60 mg/jour	
65 – 70	40 mg/jour	60 mg/jour	80 mg/jour	

Enfants et adolescents pesant plus de 70 kg et adultes

Ne pas dépasser la dose initiale recommandée de TEVA-ATOMOXETINE ni les doses croissantes subséquentes. Ne pas dépasser la dose quotidienne totale maximale recommandée de 100 mg. L'innocuité de doses uniques supérieures à 120 mg et de doses quotidiennes totales de plus de 150 mg n'a pas été systématiquement évaluée. Par conséquent, on ne doit pas administrer de telles doses, étant donné la possibilité d'effets indésirables (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Innocuité cardiovasculaire, SURDOSAGE et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE [Pharmacologie liée à l'innocuité, Fonction cardiaque et Pharmacocinétique]).

Au début du traitement, la dose quotidienne totale de TEVA-ATOMOXETINE doit être de 40 mg/jour (étape 1) pendant 7 à 14 jours. En fonction de la tolérance, la dose sera portée d'abord à environ 60 mg/jour (étape 2) pendant 7 à 14 jours, puis à environ 80 mg/jour (étape 3). Après 2 à 4 semaines additionnelles, la dose quotidienne totale peut être augmentée jusqu'à concurrence de 100 mg si la réponse obtenue n'est pas optimale.

Chez les enfants et les adolescents pesant plus de 70 kg et chez les adultes, la dose quotidienne totale maximale recommandée est de 100 mg.

Ajustement posologique dans des populations particulières

Insuffisance hépatique

La clairance de l'atomoxétine peut être réduite chez les patients atteints de TDAH qui ont une insuffisance hépatique. En cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les doses initiale et cible doivent être réduites à 50 % de la dose normale. En cas d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), les doses initiale et cible doivent être réduites à 25 % de la dose normale.

Insuffisance rénale

L'exposition générale à l'atomoxétine est plus élevée (de 65 % environ) chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains, mais une fois l'exposition corrigée en fonction de la dose exprimée en mg/kg, cette différence n'existe plus. Le chlorhydrate d'atomoxétine peut donc être administré selon le schéma posologique habituel aux patients atteints de TDAH qui ont une insuffisance rénale terminale ou moins grave. L'atomoxétine peut exacerber l'hypertension chez les patients qui ont une insuffisance rénale terminale.

Ajustement de la dose chez les patients prenant un puissant inhibiteur du CYP2D6

Chez les enfants (≥ 6 ans) et les adolescents pesant jusqu'à 70 kg et prenant un puissant inhibiteur du CYP2D6 (ex. paroxétine, fluoxétine ou quinidine), le traitement par TEVA-ATOMOXETINE doit être instauré à une dose de 0,5 mg/kg/jour et la dose ne sera portée au palier suivant que si les symptômes ne se sont pas atténués après 14 jours et que si la dose initiale est bien tolérée.

Chez les enfants (≥ 6 ans) et les adolescents de plus de 70 kg et les adultes prenant un puissant inhibiteur du CYP2D6 (ex. paroxétine, fluoxétine ou quinidine), le traitement par TEVA-ATOMOXETINE doit être instauré à une dose de 40 mg/jour et la dose ne sera portée au palier suivant que si les symptômes ne se sont pas atténués après 14 jours et que si la dose initiale est bien tolérée.

Traitement prolongé/d'entretien

Le TDAH peut nécessiter un traitement pharmacologique prolongé. Le maintien de l'efficacité symptomatique d'un traitement de longue durée par le chlorhydrate d'atomoxétine chez des enfants et des adolescents a été étudié lors d'un essai de 18 mois (traitement ouvert de 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien d'au plus 15 mois dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo). Les résultats de cette étude semblent indiquer que l'atomoxétine pourrait être efficace dans le traitement prolongé du TDAH. Trop peu de patients ont terminé cette étude pour permettre d'évaluer adéquatement le profil d'innocuité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine. Son innocuité à long terme a été démontrée au cours d'essais cliniques ouverts et à double insu de 24 mois ou plus. Le médecin qui décide de prescrire un traitement prolongé par TEVA-ATOMOXETINE doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Après sa mise sur le marché, des rapports ont fait état de surdosages aigus et chroniques, non mortels, d'atomoxétine seule. Les symptômes qui ont accompagné le plus souvent les surdosages aigus et chroniques étaient : somnolence, étourdissements, tremblements, comportement anormal et symptômes gastro-intestinaux. Des cas d'hyperactivité et d'agitation ont également été signalés. Des signes et des symptômes cadrant avec une activation légère ou modérée du système nerveux sympathique (p. ex. mydriase, tachycardie, xérostomie, augmentation de la tension artérielle) ont aussi été constatés. Dans la plupart des cas, les effets étaient légers ou modérés. Le surdosage de chlorhydrate d'atomoxétine a donné lieu à quelques cas de convulsions, y compris à des cas de myoclonie des membres. Quelques cas de prolongation de l'intervalle QT et de modifications de l'état mental, peu fréquents, ont été signalés, qui comprenaient entre autres de la désorientation et des hallucinations.

Aucun décès n'est survenu par suite du surdosage de chlorhydrate d'atomoxétine seul, mais des cas de surdosage aigu mortel ont été signalés dans lesquels les victimes avaient ingéré au moins un autre médicament en sus du chlorhydrate d'atomoxétine.

Durant les 18 premiers mois qui ont suivi la commercialisation du chlorhydrate d'atomoxétine aux États-Unis, parmi les rapports de surdosage mixte survenu chez des patients traités par l'atomoxétine et qui avaient pris une surdose d'au moins un autre médicament, 3 décès ont été signalés, tous chez des adultes. La plus grande quantité de chlorhydrate d'atomoxétine prise en une seule dose a été de 1400 mg, et ce, par un adolescent de 17 ans. Le patient a ressenti des douleurs à la poitrine et de la somnolence et a été traité avec du charbon activé environ 2 heures après l'ingestion du médicament. Il s'est complètement rétabli après une nuit passée en observation à l'hôpital.

Traitement du surdosage : Il n'existe pas d'antidote connu au surdosage par le chlorhydrate d'atomoxétine. On administre généralement un traitement de soutien visant à libérer les voies aériennes, lorsque cela est nécessaire, et à surveiller les signes cardiaques et vitaux; des mesures symptomatiques et de soutien appropriées sont aussi prises. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. L'atomoxétine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, la dialyse a peu de chances d'être utile pour traiter un surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'atomoxétine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline. Son effet thérapeutique dans le TDAH serait dû au fait qu'il produit une inhibition puissante

du transporteur présynaptique de la noradrénaline, et qu'il n'a qu'une affinité minime pour les autres récepteurs noradrénergiques ou pour les transporteurs ou les récepteurs des autres neurotransmetteurs.

Pharmacodynamie

Des études *ex vivo* sur le captage et la déplétion des neurotransmetteurs ont permis de constater que l'atomoxétine inhibait sélectivement le transporteur présynaptique de la noradrénaline sans agir directement sur les transporteurs de la sérotonine ou de la dopamine. L'atomoxétine a une affinité minime pour les autres récepteurs. L'atomoxétine est principalement oxydée en 4-hydroxyatomoxétine, qui est également un puissant inhibiteur du transporteur présynaptique de la noradrénaline.

Innocuité cardiovasculaire

L'innocuité et la tolérabilité de schémas posologiques croissants d'atomoxétine allant de 60 à 150 mg/jour ont été étudiées chez 16 adultes sains (10 MR et 6 ML). Aucun des intervalles QT_c(F) moyens ou individuels n'a dépassé la limite supérieure de la normale pour chaque sexe. Le groupe des MR n'a pas présenté de changement statistiquement significatif de l'intervalle QT_c(F) moyen par comparaison avec le placebo. Aucun changement statistiquement significatif de l'intervalle QT_c(F) n'a été noté 1 heure après l'administration (quand les concentrations plasmatiques étaient maximales) dans le groupe des ML. Ce groupe présentait une augmentation statistiquement significative de l'intervalle QT_c(F) moyen mesuré au temps 0 (quand les concentrations plasmatiques étaient minimales) le dernier jour du traitement à raison de 60 ou 75 mg d'atomoxétine 2 fois par jour comparativement au placebo. L'allongement moyen le plus marqué était d'environ 17 ms à la posologie de 60 mg 2 fois par jour, l'intervalle moyen étant de 417,2 ms. À la posologie de 75 mg 2 fois par jour, l'allongement moyen le plus marqué était de 15 ms et l'intervalle moyen, de 414,9 ms. Ces posologies correspondent respectivement à 1,4-2,24 mg/kg/jour et à 1,75-2,8 mg/kg/jour. Les ÉCG initiaux obtenus durant la période de sélection des sujets pour les essais cliniques pédiatriques sur l'atomoxétine ont été analysés pour trouver les cas d'allongement du QT_c. En utilisant une formule de correction basée sur les données des ÉCG initiaux, on a relevé 32 cas sur 3 902 patients (0,8 %) de QT_c(D) > 450 ms et 5 cas sur 3 902 patients (0,1 %) de QT_c(D) > 500 ms. D'après une méta-analyse des données des ÉCG des patients sous atomoxétine dans les essais cliniques pédiatriques, il n'y avait pas de relation entre la dose prescrite d'atomoxétine et les changements du QT_c(D) entre le début et la fin des essais, ni entre la dose prescrite d'atomoxétine et les changements du QT_c(D) entre le début et le moment d'exposition maximale prévue.

Dans l'ensemble, les données n'évoquent pas de relation importante entre les concentrations plasmatiques d'atomoxétine et la longueur de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque, dans l'intervalle posologique recommandé. Toutefois, comme il n'est pas requis de vérifier si le patient est un métaboliseur rapide ou lent des substrats du CYP2D6 chez le patient avant de commencer un traitement par l'atomoxétine, il est important de prescrire la dose efficace la plus faible, afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables cardiaques.

Pharmacocinétique

L'atomoxétine est bien absorbée après l'administration orale, et son absorption est peu modifiée par les aliments. Elle est éliminée principalement par oxydation par le CYP2D6, suivie d'une glucuronoconjugaison. L'atomoxétine a une demi-vie d'environ 5 heures. Une fraction de la population — environ 7 % des personnes de race blanche et 2 % des personnes de race noire — métabolisent lentement les substrats du CYP2D6. Chez ces personnes, l'activité de cette voie enzymatique est réduite, ce qui entraîne une ASC 10 fois plus élevée, des concentrations plasmatiques maximales 5 fois plus élevées et une élimination plus lente (demi-vie plasmatique de 21,6 heures) de l'atomoxétine comparativement aux personnes chez qui l'activité est normale (métaboliseurs rapides). Les médicaments qui inhibent le CYP2D6, comme la fluoxétine, la paroxétine et la quinidine, causent une augmentation similaire de l'exposition.

La pharmacocinétique de l'atomoxétine a été évaluée chez plus de 400 enfants et adolescents dans certains essais cliniques au moyen d'une approche populationnelle. Les données pharmacocinétiques recueillies après administration d'une seule dose ou à l'état d'équilibre ont été compilées chez des enfants, des adolescents et des adultes. Une fois les doses normalisées en mg/kg, les valeurs de la demi-vie, de la C_{max} et de l'ASC étaient similaires chez les enfants, les adolescents et les adultes. La clairance et le volume de distribution étaient eux aussi similaires après ajustement en fonction du poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'atomoxétine étant proportionnels à la dose dans la gamme thérapeutique, on s'attend à ce que l'administration de chlorhydrate d'atomoxétine en 1 ou 2 doses par jour produise la même exposition systémique (ASC) sur une période de 24 heures. D'après les résultats de l'analyse d'efficacité, l'administration d'une dose par jour de chlorhydrate d'atomoxétine est efficace pour traiter le TDAH.

Absorption : L'atomoxétine est absorbée rapidement après administration par voie orale, sa biodisponibilité absolue atteignant environ 63 % chez les métaboliseurs rapides et 94 % chez les métaboliseurs lents. Les concentrations plasmatiques moyennes atteignent leur maximum (C_{max}) environ 1 à 2 heures après l'administration.

TEVA-ATOMOXETINE peut être administré avec ou sans nourriture. Lors des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents, la prise du chlorhydrate d'atomoxétine avec des aliments a donné lieu à une diminution de 9 % de la C_{max} . Chez les adultes, la prise du chlorhydrate d'atomoxétine avec un repas standard riche en gras n'a pas modifié le degré de l'absorption orale de l'atomoxétine (ASC), mais elle a réduit sa vitesse d'absorption, ce qui a diminué la C_{max} de 37 % et retardé le t_{max} de 3 heures.

Distribution : Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 0,85 L/kg, ce qui indique que l'atomoxétine se diffuse principalement dans l'eau corporelle totale. Chez les enfants et les adolescents, le volume de distribution augmente de manière quasi proportionnelle avec le poids corporel. Le volume de distribution normalisé en fonction du poids corporel est similaire dans toute la gamme de

poids des patients.

Aux concentrations thérapeutiques, 98 % de l'atomoxétine est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Métabolisme : L'atomoxétine est métabolisée principalement par le CYP2D6. Les concentrations plasmatiques d'atomoxétine sont plus élevées chez les personnes dont l'activité du CYP2D6 est faible (les métaboliseurs lents) que chez les personnes à activité normale (les métaboliseurs rapides). Chez les métaboliseurs lents, l'ASC_{éq} et la C_{max}(éq) de l'atomoxétine sont environ 10 et 5 fois plus élevées, respectivement, que chez les métaboliseurs rapides.

La coadministration du chlorhydrate d'atomoxétine et d'un puissant inhibiteur du CYP2D6, comme la fluoxétine, la paroxétine ou la quinidine, donne lieu à une augmentation substantielle de la concentration plasmatique d'atomoxétine, de sorte qu'un ajustement posologique peut être nécessaire (voir Interactions médicament-médicament). Chez les métaboliseurs rapides traités par un puissant inhibiteur du CYP2D6, comme la fluoxétine ou la paroxétine, l'ASC de l'atomoxétine est environ 6 à 8 fois plus élevée et la C_{max}(éq), environ 3 à 4 fois plus élevée que chez ceux recevant uniquement de l'atomoxétine.

Des études *in vitro* donnent à penser que la coadministration d'un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀ à des métaboliseurs lents n'augmentera pas la concentration plasmatique d'atomoxétine.

L'atomoxétine n'a ni inhibé ni induit la voie du CYP2D6.

Peu importe l'activité du CYP2D6, le principal métabolite, formé par oxydation, est la 4-hydroxyatomoxétine, qui est rapidement glucuronidée. La 4-hydroxyatomoxétine est aussi puissante que l'atomoxétine pour inhiber le transporteur de la noradrénaline, mais sa concentration plasmatique est beaucoup plus faible que celle de l'atomoxétine (1 % chez les métaboliseurs rapides et 0,1 % chez les métaboliseurs lents). La 4-hydroxyatomoxétine est formée principalement par le CYP2D6. Chez les personnes dont l'activité du CYP2D6 est faible (métaboliseurs lents), la 4-hydroxyatomoxétine est formée par plusieurs autres enzymes du cytochrome P₄₅₀, mais plus lentement. La *N*-desméthylatomoxétine est formée par le CYP2C19 et d'autres enzymes du cytochrome P₄₅₀, mais son activité pharmacologique est beaucoup plus faible et ses concentrations plasmatiques sont plus faibles (5 % chez les métaboliseurs rapides et 45 % chez les métaboliseurs lents) que celles de l'atomoxétine.

Élimination : Après administration orale, la demi-vie d'élimination moyenne de l'atomoxétine est de 5,2 et 21,6 heures chez les métaboliseurs rapides et lents, respectivement. La demi-vie d'élimination de la 4-hydroxyatomoxétine est similaire à celle de la *N*-desméthylatomoxétine (6 à 8 heures) chez les métaboliseurs rapides, mais la demi-vie de la *N*-desméthylatomoxétine est beaucoup plus longue chez les métaboliseurs lents (34 à 40 heures).

L'atomoxétine est excrétée principalement sous forme de 4-hydroxyatomoxétine-*O*-glucuronide, surtout dans l'urine (plus de 80 % de la dose) et dans une moindre mesure dans

les fèces (moins de 17 % de la dose). Seule une petite fraction (moins de 3 %) de la dose de chlorhydrate d'atomoxétine est éliminée telle quelle, ce qui indique qu'elle subit une importante biotransformation.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : La pharmacocinétique de l'atomoxétine chez les enfants et les adolescents est similaire à celle chez les adultes. La pharmacocinétique de l'atomoxétine n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 6 ans.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de l'atomoxétine n'a pas été évaluée systématiquement chez les personnes âgées.

Sexe : Le sexe n'a pas d'incidence sur le devenir de l'atomoxétine.

Race : L'origine ethnique n'a pas d'incidence sur le devenir de l'atomoxétine.

Insuffisance hépatique : L'administration d'une seule dose de chlorhydrate d'atomoxétine à des métaboliseurs rapides présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) a produit une exposition supérieure à l'atomoxétine, une clairance inférieure de l'atomoxétine et une demi-vie prolongée de la molécule mère par comparaison avec des sujets sains. Un ajustement posologique est recommandé en présence d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : L'administration d'une seule dose de chlorhydrate d'atomoxétine à des métaboliseurs rapides atteints d'insuffisance rénale terminale a produit une exposition (ASC) à l'atomoxétine plus élevée (de 65 % environ) que chez les sujets sains, mais une fois corrigée en fonction de la dose exprimée en mg/kg, l'exposition était la même dans les deux cas. Le chlorhydrate d'atomoxétine peut donc être administré selon le schéma posologique habituel aux patients atteints de TDAH et d'insuffisance rénale terminale ou moins grave.

Polymorphisme génétique : Il existe 2 principaux phénotypes associés au CYP2D6 : les métaboliseurs rapides, qui représentent plus de 90 % de la population, et les métaboliseurs lents. Environ 7 % de la population de race blanche et 2 % de la population de race noire sont des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6.

Patients atteints de maladie concomitante

Enfants atteints de TDAH et de tics : L'étude LYAS a été menée chez des patients qui répondaient aux critères du DSM-IV relativement au TDAH associé au syndrome de Gilles de la Tourette ou à des tics moteurs chroniques. Le chlorhydrate d'atomoxétine a atteint le principal objectif de l'étude en se révélant non inférieur au placebo quant à ce qui a trait à l'aggravation des tics et il en a diminué la gravité. Le chlorhydrate d'atomoxétine s'est également révélé nettement supérieur au placebo relativement à la réduction des symptômes du TDAH, d'après le score total à l'échelle *ADHDRS-IV-Parent:Inv* ($p = 0,002$).

Patients atteints de TDAH et de trouble d'anxiété

Étude LYBP : Cent soixante et seize enfants de 8 à 17 ans répondant aux critères du DSM-IV pour le TDAH et présentant au moins l'un des troubles d'anxiété suivants, à savoir l'angoisse de séparation, l'anxiété généralisée ou la phobie sociale, ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans une étude à double insu de 12 semaines contrôlée par placebo. Le plan d'analyse statistique précisait que les patients qui répondraient au traitement (c.-à-d. réduction > 25 % du score total à l'échelle PARS [*Pediatric Anxiety Rating Scale*]) pendant la période préalable de traitement à l'insu par placebo allaient devoir être exclus de l'analyse primaire de l'efficacité. Toutefois, en ce qui a trait aux autres analyses de l'efficacité, tous les patients pour lesquels on disposait d'un score initial et d'au moins un autre score ensuite ont été inclus. Initialement de 0,8 mg/kg/jour, la dose de chlorhydrate d'atomoxétine a été portée à la valeur cible de 1,2 mg/kg/jour par la suite (dose médiane : $1,3 \pm 0,3$ mg/kg/jour). Le chlorhydrate d'atomoxétine s'est révélé nettement supérieur au placebo relativement à la réduction des symptômes du TDAH, d'après le score total à l'échelle *ADHDRS-IV-Parent:Inv* ($p = 0,001$), et toujours par rapport au placebo ($p = 0,011$), le score total moyen à l'échelle PARS était considérablement meilleur dans le groupe sous chlorhydrate d'atomoxétine. L'aggravation des symptômes d'anxiété a été définie *a posteriori* comme ayant eu lieu en cas d'augmentation de 25 % du score à l'échelle PARS ou de déclaration, par le patient, d'anxiété comme effet indésirable. D'après ces critères, les patients sous chlorhydrate d'atomoxétine n'ont pas, par comparaison avec le groupe sous placebo, connu d'aggravation des symptômes d'anxiété. Parmi les 158 patients à avoir terminé la période préalable de traitement à double insu par placebo, 26 (16 %) se sont retirés de l'étude.

Étude LYDQ : Quatre cent quarante-deux adultes de 18 à 65 ans répondant aux critères du DSM-IV du TDAH de l'adulte associé à un trouble d'anxiété sociale (dont 23 % présentaient également un trouble d'anxiété généralisée) ont été répartis aléatoirement dans une étude à double insu de 16 semaines contrôlée par placebo. Le plan d'analyse statistique précisait que les patients qui répondraient au traitement (c.-à-d. réduction > 25 % des symptômes d'anxiété sociale mesurés à l'échelle LSAS [*Liebowitz Social Anxiety Scale*]) pendant la période préalable de traitement à l'insu par placebo allaient devoir être exclus de l'analyse primaire de l'efficacité. Toutefois, en ce qui a trait aux autres analyses de l'efficacité, tous les patients pour lesquels on disposait d'un score initial et d'au moins un autre score ensuite ont été inclus. Initialement de 40 mg/jour, la dose de chlorhydrate d'atomoxétine a été augmentée ensuite jusqu'à un maximum de 100 mg/jour (dose moyenne : $83,0 \pm 19,5$ mg/jour). Le chlorhydrate d'atomoxétine s'est révélé nettement supérieur au placebo ($p < 0,001$) relativement à la réduction des symptômes du TDAH, d'après le score à l'échelle CAARS (*Conners' Adult ADHA Rating Scale*) et, toujours par rapport au placebo ($p \leq 0,01$), le score total moyen à l'échelle LSAS était considérablement meilleur dans le groupe sous chlorhydrate d'atomoxétine. L'aggravation des symptômes d'anxiété a été définie *a posteriori* comme ayant eu lieu en cas d'augmentation de 25 % du score à l'échelle LSAS ou de déclaration, par le patient, d'anxiété comme effet indésirable. D'après ces critères, les patients sous chlorhydrate d'atomoxétine n'ont pas, par comparaison avec le groupe sous placebo, connu d'aggravation des symptômes d'anxiété. Parmi les 436 patients à avoir terminé la période préalable de traitement à double insu par placebo, 172 (39 %) se sont retirés de l'étude.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver TEVA-ATOMOXETINE à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Les capsules de TEVA-ATOMOXETINE ne doivent pas être ouvertes et doivent être avalées entières.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) se présente sous forme de capsules contenant l'équivalent de 10, 18, 25, 40, 60, 80 ou 100 mg d'atomoxétine libre.

10 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe et à corps blancs portant chacun l'inscription « A10 », remplies d'une poudre blanche à blanc cassé constituée de petits agglomérats. Les capsules sont offertes en doses unitaires de 30 (3 plaquettes de 10 capsules).

18 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe jaune et à corps blanc portant chacun l'inscription « A18 », remplies d'une poudre blanche à blanc cassé constituée de petits agglomérats. Les capsules sont offertes en doses unitaires de 30 (3 plaquettes de 10 capsules).

25 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe bleue et à corps blanc portant chacun l'inscription « A25 », remplies d'une poudre blanche à blanc cassé constituée de petits agglomérats. Les capsules sont offertes en doses unitaires de 30 (3 plaquettes de 10 capsules).

40 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe et à corps bleus portant chacun l'inscription « A40 », remplies d'une poudre blanche à blanc cassé constituée de petits agglomérats. Les capsules sont offertes en doses unitaires de 30 (3 plaquettes de 10 capsules).

60 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe bleue et à corps jaune portant chacun l'inscription « A60 », remplies d'une poudre blanche à blanc cassé constituée de petits agglomérats. Les capsules sont offertes en doses unitaires de 30 (3 plaquettes de 10 capsules).

80 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe orange et à corps blanc portant l'inscription « rph » sur la coiffe et « A132 » sur le corps. Les capsules sont offertes en flacons de 100 capsules.

100 mg : capsules de gélatine dure opaques à coiffe et à corps orange portant l'inscription « rph » sur la coiffe et « A131 » sur le corps. Les capsules sont offertes en doses unitaires de 30 (3 plaquettes de 10 capsules).

La biodisponibilité des capsules de chlorhydrate d'atomoxétine à 80 mg se compare à celle observée avec l'administration de deux capsules à 40 mg.

La biodisponibilité des capsules de chlorhydrate d'atomoxétine à 100 mg se compare à celle observée avec l'administration concomitante d'une capsule à 40 mg et d'une capsule à 60 mg.

Composition

Les ingrédients non médicinaux des capsules à 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg sont les suivants : amidon prégélifié et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe des capsules, faite de gélatine dure, contient du dioxyde de titane et au moins l'un des colorants suivants : D&C jaune n° 10 (capsules de 18 mg), AD&C bleu n° 1/Bleu brillant FCF (capsules de 25 mg et de 40 mg) et D&C jaune n° 10, AD&C bleu n° 1/Bleu brillant FCF (capsules de 60 mg).

Les ingrédients non médicinaux des capsules à 80 mg et 100 mg sont l'amidon prégélifié et la diméthicone. Les capsules comme telles contiennent du dioxyde de titane, de la gélatine et de l'oxyde de fer rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

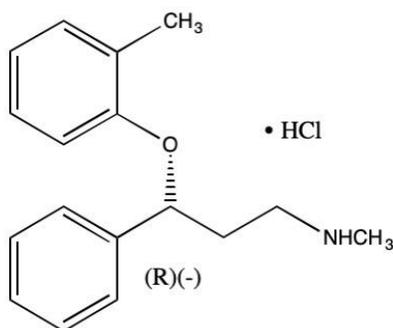
Dénomination commune : Chlorhydrate d'atomoxétine

Nom chimique : Chlorhydrate de R(-)-N-méthyl-3-phényl-3-(*o*-tolyloxy)propan-1-amine

Formule moléculaire : C₁₇H₂₁NO·HCl

Masse moléculaire : 291,82 g/mol

Structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'atomoxétine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, dont la solubilité est de 27,8 mg/mL dans l'eau et de 272,7 mg/mL dans le méthanol. La détermination de la configuration absolue de la molécule par diffraction des rayons X montre qu'il s'agit de l'énantiomère R(-).

pH : 4,80 (solution aqueuse à 1 %)

pKa : 10,13

Point de fusion : Début de la fusion à 168 °C-169 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Teneurs à 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg

Le tableau ci-après présente les résultats d'une étude de bioéquivalence croisée à trois facteurs menée à l'insu chez 19 sujets non fumeurs (hommes et femmes âgés de 23 à 48 ans) en bonne santé répartis aléatoirement, afin de comparer la biodisponibilité de trois préparations de chlorhydrate d'atomoxétine — Teva-Atomoxétine (Teva Canada Limitée), Strattera (produit de référence canadien d'Eli Lilly Canada Inc.) et Strattera (produit de référence d'Eli Lilly and Company Limited au R.-U.) — après administration en doses uniques (1×10 mg) aux sujets à jeun.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Atomoxétine (1 × 10 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Teva- Atomoxétine	Strattera ¹	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng·h/mL)	453,90 620,23 (121)	434,19 580,11 (118)	104,54	97,82 – 111,72
ASC _I (ng·h/mL)	468,58 677,34 (139)	450,58 630,35 (132)	103,96	97,42 – 110,93
C _{max} (ng/mL)	92,57 97,61 (33)	103,27 107,49 (31)	89,64	83,10 – 96,69
t _{max} [§] (h)	1,38 (73)	1,11 (112)		
t _{1/2} [§] (h)	3,71 (82)	3,69 (78)		

¹ Les capsules Strattera (Eli Lilly Canada Inc.) ont été achetées au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente les résultats d'une étude de bioéquivalence croisée à trois facteurs menée à l'insu chez 21 sujets non fumeurs (hommes et femmes âgés de 24 à 54 ans) en bonne santé répartis aléatoirement, afin de comparer la biodisponibilité de trois préparations de chlorhydrate d'atomoxétine — Teva-Atomoxétine (Teva Canada Limitée), Strattera (produit de référence canadien d'Eli Lilly Canada Inc.) et Strattera (produit de référence d'Eli Lilly and Company Limited au R.-U.) — après administration en doses uniques (1×60 mg) aux sujets à jeun.

Atomoxétine (1×60 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Teva-Atomoxétine	Strattera ¹	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng·h/mL)	3858,05 4668,48 (68)	3908,45 4770,33 (78)	98,71	92,68 – 105,14
ASC _I (ng·h/mL)	3937,24 4978,15 (85)	3988,13 5134,23 (98)	98,72	92,75 – 105,09
C _{max} (ng/mL)	680,46 702,43 (22)	704,06 728,38 (31)	96,65	88,16 – 105,96
t _{max} [§] (h)	1,20 (95)	1,23 (92)		
t _{1/2} [§] (h)	4,48 (70)	4,50 (75)		

¹ Les capsules Strattera (Eli Lilly Canada Inc.) ont été achetées au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Teneurs à 80 mg et à 100 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsule d'atomoxétine à 25 mg — Teva-Atomoxetine (anciennement ratio-Atomoxetine) (Teva Canada Limitée) et Strattera® (Eli Lilly Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée menée chez 26 hommes et femmes en bonne santé ayant reçu une dose unique de 25 mg à jeun.

Atomoxétine (1 × 25 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Atomoxétine*	Strattera®†	Rapport des moyennes géométriques (%)**	IC ₉₀ %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	968,13 1890,2 (147,5)	962,59 1857,0 (146,3)	100,6	96,5-104,7
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1008,10 2096,6 (154,0)	1008,88 2093,5 (154,3)	99,9	95,9-104,0
C _{max} (ng/mL)	191,1975 207,696 (43,7)	202,2626 221,000 (46,6)	94,5	87,3-102,2
t _{max} § (h)	1,000 (0,500-6,000)	0,750 (0,500-6,041)		
t _{1/2} (h)	3,388 4,785 (111,4)	3,577 5,093 (113,6)		
k _{el} (h ⁻¹)	0,24449 (43,9)	0,23176 (43,8)		

* Les capsules Teva-Atomoxetine (anciennement ratio-Atomoxetine) à 25 mg sont fabriquées par Teva Canada Limitée.

† Les capsules Strattera® à 25 mg (Eli Lilly, Canada) ont été achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (min-max).

** D'après une estimation des moindres carrés, en raison d'une séquence non équilibrée.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsule d'atomoxétine à 60 mg — Teva-Atomoxetine (anciennement ratio-Atomoxetine) (Teva Canada Limitée) et Strattera® (Eli Lilly Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée menée chez 26 hommes et femmes en bonne santé ayant reçu une dose unique de 60 mg à jeun.

Atomoxétine (1 × 60 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)**	IC ₉₀ %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	2708,68 3996,8 (134,9)	2596,50 3854,9 (136,1)	104,3	100,5-108,3
ASC _{inf} (ng•h/mL)	2779,35 4430,7 (157,8)	2662,74 4270,6 (158,6)	104,4	100,4-108,5
C _{max} (ng/mL)	508,6929 528,385 (31,0)	493,1764 517,269 (32,6)	103,1	93,3-114,0
t _{max} [§] (h)	1,00 (0,50-6,50)	0,75 (0,50-6,50)		
t _{1/2} (h)	4,468 (104,2)	4,506 (101,6)		
k _{el} (h ⁻¹)	0,21602 (36,1)	0,21324 (36,2)		

* Les capsules Teva-Atomoxetine (anciennement ratio-Atomoxetine) à 60 mg sont fabriquées par Teva Canada Limitée.

† Les capsules Strattera® à 60 mg (Eli Lilly, Canada) ont été achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (min-max).

** D'après une estimation des moindres carrés, en raison d'une séquence non équilibrée.

L'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate d'atomoxétine dans le traitement du TDA I chez les enfants, les adolescents et les adultes (Tableau 12) répondant aux critères de la 4^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV) ont été établies par 6 études à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, à double insu et de courte durée. Un examen de sous-groupes de patients selon le sexe et l'âge n'a pas révélé de différences de réponse entre ces sous-groupes.

Quatre autres études contrôlées par placebo, à double insu ont été réalisées chez des enfants et des adolescents en milieu scolaire, ainsi que chez des patients adultes (Tableau 12). L'efficacité et l'innocuité du traitement ont été évaluées chez des patients également atteints de tics (enfants), ainsi que chez des patients atteints également de trouble d'anxiété (enfants et adultes). L'efficacité en soirée a été évaluée chez des enfants et des adultes, qui ont reçu le médicament à raison d'une dose par jour.

L'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine à long terme a été démontrée par une étude à

répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à double insu, de 18 mois, sur la prévention d'une rechute. Trop peu de patients ont achevé cette étude pour qu'elle permette d'évaluer adéquatement l'innocuité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine.

L'innocuité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine a été démontrée au cours d'essais cliniques, ouverts ou à double insu, réunissant 5382 enfants et adolescents et 525 adultes atteints de TDAH. Au cours des essais cliniques sur le TDAH, 1625 enfants et adolescents ont été traités pendant plus de 1 an, et 2529 enfants et adolescents ont été traités pendant plus de 6 mois.

Pendant les études pédiatriques et celles menées chez des adultes, le chlorhydrate d'atomoxétine s'est révélé efficace aussi bien chez les patients qui avaient déjà pris des stimulants que chez ceux qui n'en avaient jamais pris. Le mode d'action du chlorhydrate d'atomoxétine est différent de celui des traitements stimulants. Les données sur l'efficacité en soirée laissent penser que le chlorhydrate d'atomoxétine n'est pas associé au phénomène « on/off » typique des stimulants.

Données démographiques et plan des études

Tableau 12 – Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques contrôlés sur le TDAH

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie d'atomoxétine/durée	Nombre de sujets	Âge moyen (intervalle)	Sexe
<i>Études à répartition aléatoire, à double insu, chez des enfants et des adolescents</i>					
HFBD	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée	2 doses par jour, max. de 2,0 mg/kg/jour; 9 semaines.	n = 147	9,7 ans (7-13)	M = 119 F = 28
HFBK	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée	2 doses par jour, max. de 2,0 mg/kg/jour; 9 semaines.	n = 144	9,9 ans (7-13)	M = 117 F = 27
LYAC	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée, visant à administrer plusieurs doses	2 doses fixes par jour; 0,5, 1,2 et 1,8 mg/kg/jour; 8 semaines.	n = 297	11,2 ans (8-18)	M = 212 F = 85
LYAT	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée, sur une dose par jour	1 dose par jour, max. 1,5 mg/kg/jour; 6 semaines.	n = 171	10,3 ans (6-16)	M = 120 F = 51
LYBG	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée, sur une dose par jour et évaluation de l'efficacité en soirée	1 dose par jour, max. 1,8 mg/kg/jour; 8 semaines.	n = 197	9,5 ans (6-13)	M = 139 F = 58
LYAW	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée, sur une dose par jour et évaluation de l'efficacité en milieu scolaire	1 dose par jour, max. 1,8 mg/kg/jour; 7 semaines.	n = 153	9,9 ans (7-13)	M = 123 F = 30

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie d'atomoxétine/durée	Nombre de sujets	Âge moyen (intervalle)	Sexe
LYAS	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée, chez des patients atteints de TDAH et de tics	2 doses par jour, max. 1,5 mg/kg/jour; max. 18 semaines.	n = 148	11,2 ans (7-17)	M = 131 F = 17
LYBI	Étude à groupes parallèles comparant l'atomoxétine, le méthylphénidate à libération prolongée et un placebo	2 doses par jour, max. 1,8 mg/kg/jour; environ 6 semaines.	n = 516	10,2 ans (6-17)	M = 383 F = 133
LYAF	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, sur la prévention d'une rechute à long terme	2 doses par jour, max. 1,8 mg/kg/jour; 52 semaines à double insu.	n = 416	10,4 ans (6-16)	M = 373 F = 43
LYBP ²	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, chez des patients atteints de TDAH et d'anxiété	2 doses par jour, max. 1,8 mg/kg/jour; environ 12 semaines.	n = 176	12,0 ans (8 – 18)	M = 114 F = 62
<i>Études à répartition aléatoire, à double insu, chez des adultes</i>					
LYAA	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée	2 doses par jour, max. 120 mg/jour, 10 semaines.	n = 280	40,3 ans (18-67)	M = 178 F = 102
LYAO	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée	2 doses par jour, max. 120 mg/jour, 10 semaines.	n = 256	42,1 ans (19-77)	M = 170 F = 86
LYDQ ³	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, chez des patients atteints de TDAH et d'anxiété sociale	2 doses par jour, max. 100 mg/jour, environ 16 semaines.	n = 442	30,8 ans (18 – 65)	M = 237 F = 205

^{1,2,3} Voir *Mode d'action et pharmacologie clinique, Populations particulières, Patients atteints de maladie concomitante.*

Enfants et adolescents : La réduction des signes et des symptômes du TDAH a été évaluée en comparant leur variation moyenne entre le début et la fin de l'étude, chez les patients traités par le chlorhydrate d'atomoxétine et ceux recevant le placebo. La principale mesure de l'efficacité était la version pour parent de l'échelle ADHDRS (*ADHD Rating Scale-IV-Parent Version*), dans toutes les études sauf l'étude LYAW, dans laquelle la version pour enseignant a été utilisée (*ADHD Rating Scale-IV-Teacher Version*). Les deux versions de cette échelle sont bien validées et contiennent 18 articles qui correspondent exactement aux critères symptomatiques du DSM-IV, d'où leur grande validité. L'échelle a été administrée et notée par un chercheur après une entrevue avec un parent ou un enseignant.

Les doses ont varié de 0,5 à 2,0 mg/kg/jour. Le poids moyen des enfants de 6 à 12 ans qui ont participé aux études cliniques était de 35 kg, et leur dose finale moyenne était de 45 mg/jour. Le chlorhydrate d'atomoxétine a été administré 2 fois par jour, le matin et en fin d'après-midi ou en début de soirée, dans les études HFBD, HFBK et LYAC et une fois par jour, le matin, dans les études LYAT, LYAW et LYBG.

Adultes : Pour les études menées auprès d'adultes, la principale mesure de résultat était l'échelle validée CAARS (*Convers' Adult ADHD Rating Scale*), qui contient 18 articles

correspondant exactement aux critères symptomatiques du DSM-IV. Cet instrument est administré par un chercheur, qui base la détermination des scores sur les données fournies par le patient. Les adultes qui présentaient un diagnostic de dépression ou d'anxiété étaient exclus pour s'assurer que les améliorations apportées par le chlorhydrate d'atomoxétine soient attribuables à une amélioration du TDAH. Les posologies ont varié de 30 à 60 mg 2 fois par jour, dose qui, ajustée en fonction du poids pour un adulte de 70 kg, correspond à la posologie pédiatrique.

Résultats d'études

Enfants et adolescents

Études contrôlées par placebo, à double insu, de courte durée : L'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine dans le traitement du TDAH a été démontrée par 6 études à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, à double insu, réunissant des patients de 6 à 18 ans (études HFBD, HFBK, LYAC, LYAT, LYAW et LYBG). Environ un tiers des patients répondaient aux critères du type inattention et deux tiers, aux critères des 2 types, inattention et hyperactivité-impulsivité, selon le DSM-IV. Dans toutes les études, le chlorhydrate d'atomoxétine a produit une réduction moyenne significativement supérieure ($p < 0,001$) des principaux symptômes du TDAH, par comparaison avec le placebo, selon la principale mesure d'efficacité (Figure 1).

Variation moyenne du score total ADHDRA entre le début et la fin de l'étude

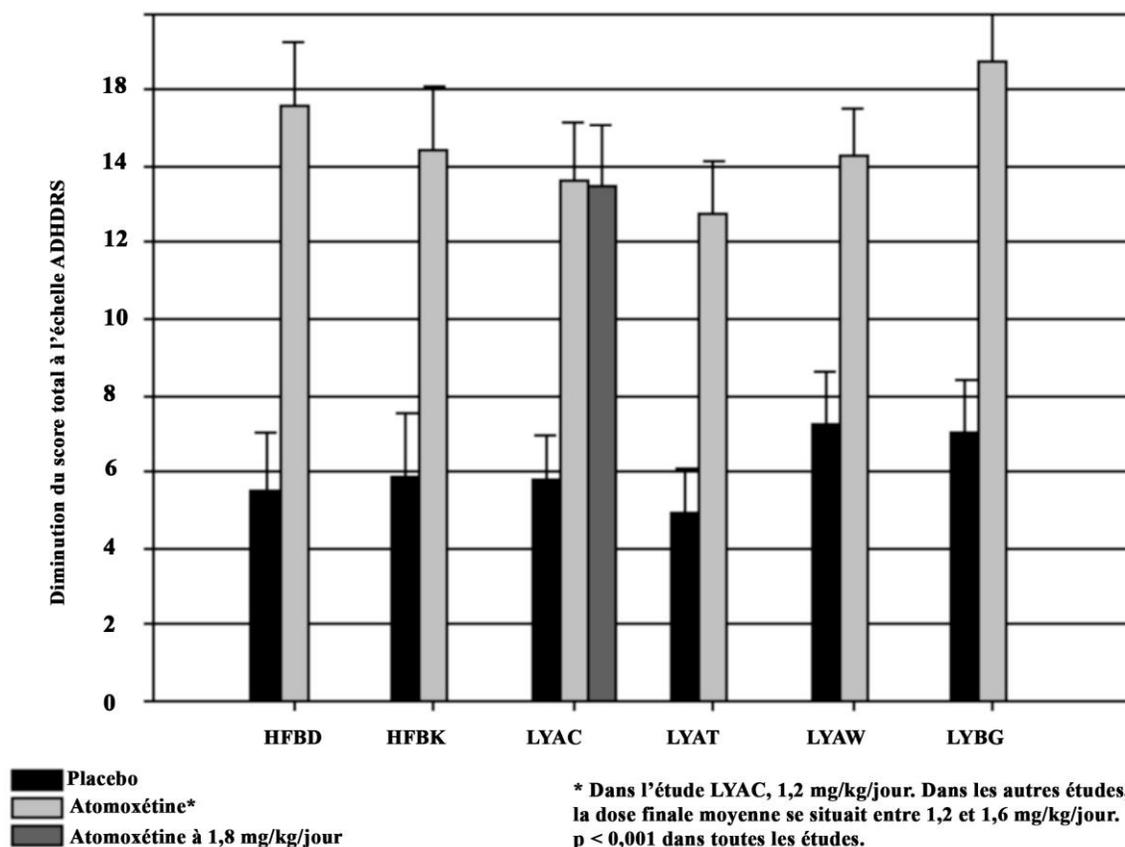


Figure 1. Variation moyenne du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv entre le début et la fin des études pédiatriques, contrôlées par placebo, à double insu, de courte durée

L'ampleur de l'effet observé dans le groupe de traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine était similaire dans toutes les études, ce qui montre la constance de l'effet thérapeutique indépendamment de la fréquence d'administration (1 ou 2 fois par jour) ou de l'observateur (enseignant ou parent) qui fournissait des renseignements pour le principal critère d'évaluation. L'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine chez les enfants et les adolescents a été démontrée à la fois pour les symptômes d'hyperactivité-impulsivité et pour les symptômes d'inattention du TDAH, en présence ou non de comorbidité (p. ex. dépression ou trouble oppositionnel avec provocation), que les patients aient déjà pris un stimulant ou non.

Les améliorations de la principale mesure de résultat s'accompagnaient toujours d'une amélioration de mesures plus générales de la qualité de la vie et du fonctionnement, y compris le comportement à l'école, l'estime de soi et le fonctionnement en famille.

Les résultats de l'étude sur des doses fixes (LYAC) ont démontré une relation dose-réponse (début de l'effet dès 0,5 mg/kg/jour et effet maximal à 1,2 mg/kg/jour). Pour l'ensemble des patients, la dose de 1,8 mg/kg/jour ne s'est pas avérée plus avantageuse.

L'étude LYAT a démontré l'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine administré une fois par jour, le matin (Figure 2). Une amélioration clinique était habituellement manifeste après 1 semaine de traitement, et la réduction moyenne du score de sévérité des symptômes était presque maximale après 2 à 4 semaines. L'étude LYBG a également démontré que l'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine administré une fois par jour, le matin, persistait du matin jusque tard dans la soirée.

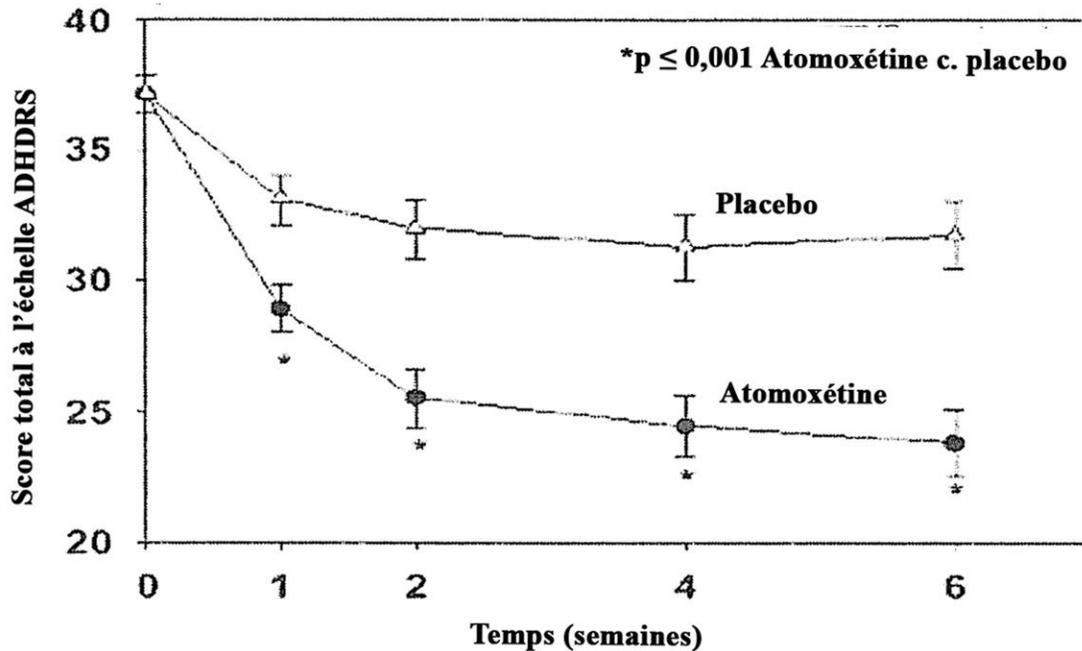


Figure 2. Administration du chlorhydrate d'atomoxétine une fois par jour

Étude contrôlée par placebo, de longue durée : Le maintien de la réponse symptomatique au chlorhydrate d'atomoxétine a été examiné dans l'étude LYAF de 18 mois, menée chez des enfants et des adolescents de 6 à 15 ans qui répondaient aux critères du TDAH selon le DSM-IV. En tout, 604 patients ont été recrutés pour cette étude. Les patients qui avaient répondu à un traitement ouvert par le chlorhydrate d'atomoxétine d'une durée approximative de 3 mois (n = 416) ont été aléatoirement répartis pour recevoir à double insu soit un placebo (n = 124), soit l'atomoxétine (n = 292) à la même dose pendant environ 9 mois pour observer l'apparition de rechutes. Les patients qui prenaient toujours l'atomoxétine (n = 163) au terme de 12 mois de traitement ont été répartis aléatoirement de nouveau, à double insu, pour recevoir un placebo (n = 82), ou poursuivre leur traitement par l'atomoxétine (n = 81) à la même dose pendant 6 mois de plus. Les résultats de cette étude semblent indiquer que l'atomoxétine pourrait être efficace dans le traitement prolongé du TDAH. Trop peu de patients ont achevé cette étude pour qu'elle permette d'évaluer adéquatement l'innocuité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine.

Les enfants et les adolescents participant à des essais cliniques contrôlés par placebo, à

double insu, de courte durée et à des essais ouverts ont été suivis de manière prospective pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les effets sur la croissance. L'efficacité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine a été démontrée dans des essais ouverts à double insu menés chez 5382 enfants et adolescents. Au cours des essais cliniques sur le TDAH, 1625 enfants et adolescents ont été traités pendant plus de 1 an et 2529, pendant plus de 6 mois. Lors de ces essais, le chlorhydrate d'atomoxétine a été sûr et bien toléré, n'entraînant, le cas échéant, que des effets minimes à long terme sur le poids et la taille par rapport aux courbes de croissance normale.

Étude comportant un traitement de référence : L'étude LYBI était une étude pédiatrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, de 6 semaines, qui avait pour but de vérifier que l'atomoxétine n'était pas inférieure à un stimulant à libération prolongée, d'emploi courant. Le traitement stimulant de référence a été associé à des taux de réponse supérieurs à ceux de l'atomoxétine ($p = 0,016$). Cependant, comme les patients qui n'avaient pas répondu à un stimulant étaient exclus de cette étude, il est possible qu'un biais favorisait le traitement stimulant de référence. Chez les patients qui n'avaient pas déjà reçu un stimulant, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de réponse au stimulant et à l'atomoxétine ($p = 0,423$). L'atomoxétine et le stimulant étaient statistiquement supérieurs au placebo. Tous deux étaient sûrs et bien tolérés. Ni l'un ni l'autre n'a produit d'allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT, par comparaison avec le placebo.

Études menées chez des adultes atteints de TDAH

Les résultats de 2 grandes études contrôlées par placebo, menées auprès d'adultes atteints de TDAH ont démontré l'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate d'atomoxétine chez ces patients. Le chlorhydrate d'atomoxétine était significativement supérieur au placebo pour réduire les symptômes du TDAH mesurés par le score total des symptômes du TDAH à l'échelle CAARS (Figure 3, LYAA $p = 0,004$, LYAO $p = 0,002$). L'efficacité a été observée pour l'ensemble des symptômes du TDAH ainsi que pour les symptômes d'inattention et pour les symptômes d'hyperactivité-impulsivité séparément.

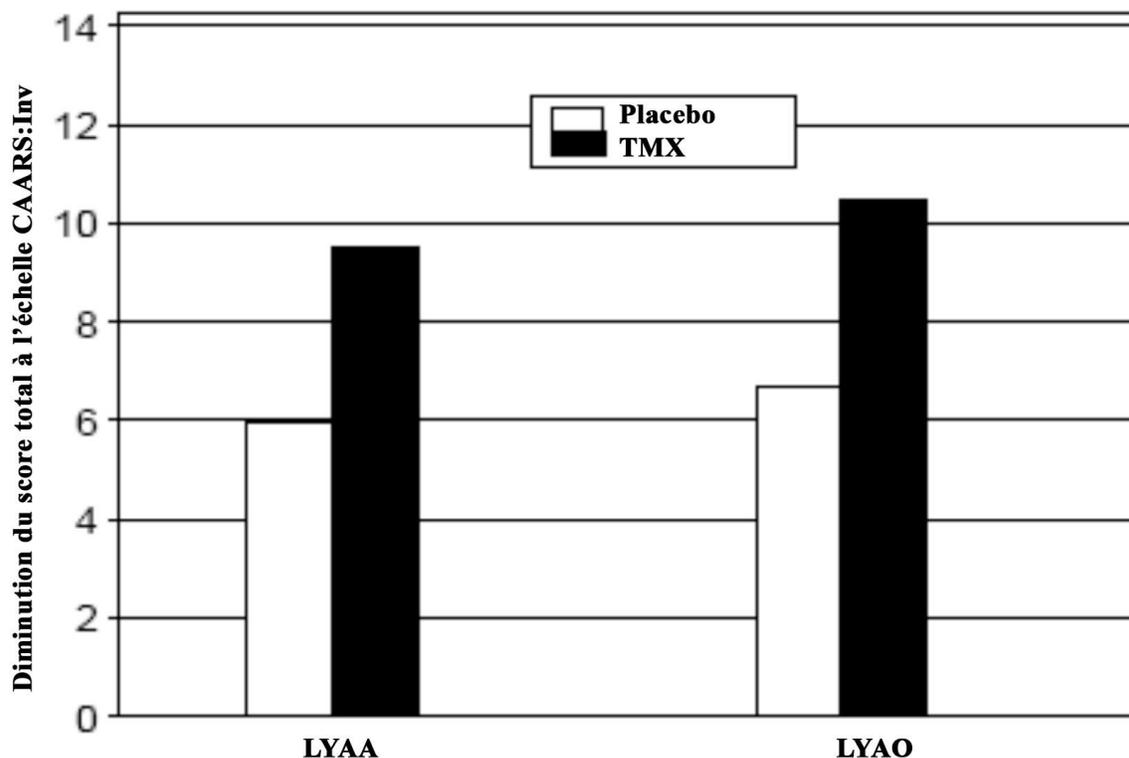


Figure 3. Variation moyenne du score total à l'échelle CAARS entre le début et la fin des études à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, à double insu, menées auprès d'adultes

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie liée à l'efficacité

Le chlorhydrate d'atomoxétine a été conçu pour être un inhibiteur puissant et sélectif du transporteur de la noradrénaline. *In vitro*, l'atomoxétine a présenté une grande affinité sélective pour le transporteur de la noradrénaline par rapport à ceux de la dopamine et de la sérotonine, et a inhibé très sélectivement le recaptage de la noradrénaline radiomarquée dans les synaptosomes de l'hypothalamus. Quant à ses deux principaux métabolites de phase I, la 4-hydroxyatomoxétine a présenté une affinité *in vitro* similaire à celle de l'atomoxétine pour le transporteur de la noradrénaline et une inhibition similaire du recaptage de la noradrénaline, tandis que la *N*-desméthylatomoxétine a présenté une affinité inférieure à celle de l'atomoxétine pour les transporteurs des trois monoamines. L'atomoxétine et ces métabolites ont présenté une affinité relativement faible pour les canaux ioniques et les récepteurs des neurotransmetteurs. Une évaluation *in vivo* de l'atomoxétine a aussi mis en évidence une grande affinité et une grande sélectivité de l'atomoxétine pour le transporteur de la noradrénaline. Dans le cortex préfrontal, une zone jugée importante pour l'attention chez l'humain, des augmentations dose-dépendantes des concentrations extracellulaires de noradrénaline et de dopamine se sont produites quand l'atomoxétine a été administrée par voie intrapéritonéale ou directement

dans le cerveau par un cathéter de microdialyse, ce qui permet de penser que les augmentations des concentrations de la noradrénaline et de la dopamine dans le cortex préfrontal étaient produites par l'inhibition locale du transporteur de la noradrénaline. L'atomoxétine n'a pas produit d'élévation significative des concentrations extracellulaires de la dopamine dans le nucleus accumbens, une zone qui ferait la médiation des effets de récompense des inhibiteurs du transporteur de la dopamine, et le corps strié, une zone qui ferait la médiation des effets des inhibiteurs du transporteur de la dopamine sur l'activité locomotrice.

Pharmacologie liée à l'innocuité

Les effets de l'atomoxétine sur le système nerveux central et le comportement, y compris le potentiel d'abus, ainsi que ses effets sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, le rein, l'appareil digestif et la fonction immunitaire ont été évalués chez des animaux et *in vitro*.

L'atomoxétine présente une grande affinité pour le transporteur de la noradrénaline, mais l'atomoxétine, la 4-hydroxyatomoxétine et la *N*-desméthylatomoxétine ont une affinité de liaison relativement faible pour les récepteurs adrénergiques, muscariniques, histaminergiques, GABAergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques, de même que pour de nombreux autres récepteurs et canaux ioniques. L'atomoxétine n'a pas exercé d'effets agonistes sur des tissus lisses et cardiaques isolés, et n'a pas inhibé les contractions déclenchées dans ces tissus par l'acétylcholine et l'isoprotérénol respectivement. On ne s'attend donc pas à ce que l'atomoxétine interfère avec la fonction physiologique médiée par ces systèmes récepteurs ou produise des effets toxiques associés aux récepteurs muscariniques ou adrénergiques. Fait important, les signes cliniques constatés chez les rongeurs et les chiens concordent uniquement avec des effets sur le système nerveux central (p. ex. réduction de l'activité motrice, faiblesse dans les pattes, démarche saccadée, tremblements et convulsions).

L'atomoxétine n'est pas associée à un potentiel d'abus, sur la base de son affinité de liaison aux récepteurs, des données non cliniques de pharmacologie comportementale et des études sur les effets neuropharmacologiques de l'atomoxétine chez des animaux.

L'atomoxétine n'a pas entraîné de changements importants de la fonction respiratoire ou rénale, de la motilité gastro-intestinale ou de la fonction immunitaire chez les animaux.

Fonction cardiaque

Les effets de l'atomoxétine sur la fonction cardiaque ont été évalués *in vitro* et chez des chiens. *In vitro*, l'atomoxétine a bloqué le canal cardiaque humain cloné I_{Kr} (HERG) à une CI_{50} de 0,869 μ M. Des études sur des fibres de Purkinje canines et chez des chiens recevant de l'atomoxétine oralement n'ont pas mis en évidence d'effets évocateurs d'un allongement de l'intervalle QT qui serait causé par le composé. L'inhibition concomitante de courants entrants de sodium et de calcium *in vitro* aide à expliquer l'absence d'effets *in vivo*. Ces constatations réunies à l'expérience clinique acquise avec

l'atomoxétine portent à croire qu'en dépit du blocage *in vitro* du canal HERG, l'atomoxétine risque peu d'augmenter les risques cardiovasculaires.

Étude sur l'innocuité cardiovasculaire

L'innocuité et la tolérabilité de schémas posologiques croissants d'atomoxétine ont été étudiées durant une période de 20 jours, dans le cadre d'une étude de pharmacologie clinique regroupant 16 adultes sains (10 MR et 6 ML). Ces sujets ont reçu un placebo ou une dose quotidienne de 60 à 150 mg d'atomoxétine à raison de 2 doses par jour de 30, 45, 60 ou 75 mg. Aucun des intervalles QT_c(F) (intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia) moyens ou individuels n'a dépassé la limite supérieure de la normale pour chaque sexe.

Par comparaison avec le placebo, aucune variation statistiquement significative de l'intervalle QT_c(F) moyen n'a été observée dans le groupe des MR après l'administration des doses d'atomoxétine. Aucun changement statistiquement significatif de l'intervalle QT_c(F) n'a été noté non plus 1 heure après l'administration (c.-à-d. quand les concentrations plasmatiques étaient maximales) dans le groupe des ML. Ce groupe présentait une augmentation statistiquement significative de l'intervalle QT_c(F) moyen mesuré au temps 0 (quand les concentrations plasmatiques étaient minimales) le dernier jour du traitement à raison de 60 ou 75 mg d'atomoxétine 2 fois par jour comparativement au placebo. L'allongement moyen le plus marqué était d'environ 17 ms à la posologie de 60 mg 2 fois par jour, l'intervalle moyen étant de 417,2 ms. À la posologie de 75 mg 2 fois par jour, l'allongement moyen le plus marqué était de 15 ms et l'intervalle moyen, de 414,9 ms. Ces posologies correspondent respectivement à 1,4-2,24 mg/kg/jour et à 1,75-2,8 mg/kg/jour.

Les ÉCG initiaux obtenus durant la période de sélection des sujets pour les essais cliniques pédiatriques sur l'atomoxétine ont été analysés pour trouver les cas d'allongement du QTc. En utilisant la formule de Bazett (utilisée habituellement pour le calcul automatisé de l'intervalle QT corrigé), on a relevé 131/3 902 cas (3,4 %) de QT_c(B) > 450 ms et 5/3 902 cas (0,1 %) de QT_c(B) > 500 ms. En utilisant une formule de correction basée sur les données des ÉCG initiaux (privilégiée par la plupart des organismes de réglementation), on a relevé 32/3 902 cas (0,8 %) de QT_c(D) > 450 ms et 5/3 902 cas (0,1 %) de QT_c(D) > 500 ms. D'après une méta-analyse des données des ÉCG des patients sous atomoxétine dans les essais cliniques pédiatriques, il n'y avait pas de relation entre la dose prescrite d'atomoxétine et les changements du QT_c(D) entre le début et la fin des essais (n = 3 127 patients), ni entre la dose prescrite d'atomoxétine et les changements du QT_c(D) entre le début de l'étude et le moment d'exposition maximale prévue (n = 2084 patients, dont 151 ML). Chez les sujets d'essais cliniques dont on connaît les concentrations plasmatiques, aucune relation n'a été constatée entre le changement du QT_c(D) par rapport au départ et la concentration plasmatique d'atomoxétine au moment où l'exposition à l'atomoxétine était maximale (n = 728 patients, dont 83 ML).

Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'existe pas de relation importante entre les

concentrations plasmatiques d'atomoxétine et la longueur de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque, dans l'intervalle posologique recommandé. Toutefois, comme il n'est pas requis de vérifier si le patient est un métaboliseur rapide ou lent des substrats du CYP2D6 avant de commencer un traitement par l'atomoxétine, il est important de prescrire la dose efficace la plus faible, afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables cardiaques.

Pharmacocinétique

L'atomoxétine est bien absorbée après administration orale chez la souris, le rat et à le chien adultes.

Le principal métabolite oxydé (de phase I) de l'atomoxétine est la 4-hydroxyatomoxétine, et son principal métabolite ultime est le 4-hydroxyatomoxétine-*O*-glucuronide chez toutes les espèces étudiées. Les principales voies de biotransformation sont l'hydroxylation du noyau aromatique, l'hydroxylation benzylique/aliphatique et la *N*-déméthylation. Par la suite, la *O*-glucuroconjugaison et la *O*-sulfoconjugaison des métabolites hydroxylés sont les seules voies de biotransformation de phase II qui interviennent dans la conjugaison des métabolites oxydés de l'atomoxétine. Les concentrations plasmatiques d'atomoxétine et de ses principaux métabolites de phase I, soit la *N*-desméthylatomoxétine et la 4-hydroxyatomoxétine, ont augmenté avec la dose pour chaque espèce. En général, l'administration de doses répétées d'atomoxétine n'entraîne qu'une accumulation minime, probablement en raison du fait que son élimination est relativement rapide chez chaque espèce étudiée. La demi-vie de l'atomoxétine après une seule dose intraveineuse était de 1,2 h, 1,4 h et 3,4 h chez la souris, le rat et le chien respectivement. La plus grande différence observée entre les espèces était la faible biodisponibilité de l'atomoxétine chez les rongeurs (environ 4 %) et sa grande biodisponibilité chez le chien (environ 74 %). Cette différence semble être due presque uniquement à l'extraction efficace de l'atomoxétine durant son premier passage hépatique chez les rongeurs, ce qui donne lieu à une faible exposition systémique à l'atomoxétine mais à une exposition élevée à ses métabolites. Chez le chien, l'atomoxétine ne subit pas de métabolisme de premier passage important.

Une augmentation de l'activité du cytochrome P₄₅₀ hépatique a été observée chez la souris et le chien après l'administration orale de fortes doses d'atomoxétine. Une légère augmentation du contenu total en cytochrome P₄₅₀ a été constatée à la plus forte dose étudiée (16 mg/kg/jour) chez le chien mâle. Aucun signe de changements semblables de l'activité du cytochrome P₄₅₀ n'a cependant été observé durant les études cliniques.

Le degré de liaison de l'atomoxétine et de la *N*-desméthylatomoxétine aux protéines plasmatiques était élevé chez toutes les espèces étudiées ainsi que chez l'être humain (82 % à 99 %), tandis que celui de la 4-hydroxyatomoxétine était nettement plus faible (55 % à 67 %).

Chez le rat, l'atomoxétine et ses métabolites se sont diffusés rapidement et abondamment dans les tissus, les taux les plus élevés étant constatés dans le tractus gastro-intestinal et le

foie. L'excrétion dans le lait n'est pas une voie d'élimination importante pour l'atomoxétine ou ses métabolites. L'atomoxétine et ses métabolites traversent la barrière placentaire et produisent une exposition fœtale relativement faible par comparaison avec l'exposition maternelle.

La principale voie d'excrétion des dérivés radiomarqués de l'atomoxétine était l'urine chez toutes les espèces étudiées. La faible quantité retrouvée dans les fèces semble être due à une élimination biliaire. Très peu d'atomoxétine est excrétée telle quelle, ce qui révèle que l'élimination rénale ou biliaire directe n'est qu'une voie mineure dans l'élimination globale du composé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a estimé que la dose orale létale médiane de chlorhydrate d'atomoxétine était de 25 mg/kg chez le chat, > 37,5 mg/kg chez le chien et \geq 190 mg/kg chez le rat et la souris. Les signes avertisseurs de toxicité constatés après l'administration orale d'une seule dose d'atomoxétine à des animaux comprenaient la mydriase et une réduction du réflexe pupillaire, des selles mucoïdes, une hypersalivation, des vomissements, une ataxie, des tremblements, des secousses myocloniques et des convulsions.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité d'une durée allant jusqu'à 1 an ont été effectuées chez des chiens et des rats adultes pour évaluer la toxicité chronique de l'atomoxétine. Aucun effet toxique majeur sur un organe cible n'a été constaté chez les chiens qui ont reçu jusqu'à 16 mg/kg/jour d'atomoxétine par voie orale ni chez les rats qui ont reçu dans leur nourriture des doses moyennes pondérées dans le temps allant jusqu'à 47 mg/kg/jour. Ces doses représentent environ 6-7 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant et environ 4-5 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'adulte, en mg/m². De légers effets hépatiques se traduisant par un foie moucheté et pâle, une augmentation du poids relatif du foie, une vacuolisation hépatocellulaire et une légère élévation des valeurs sériques de l'ALT sont survenus chez des rats mâles recevant des doses moyennes pondérées dans le temps \geq 14 mg/kg/jour. Aucun effet hépatique n'a été constaté chez le chien. Une mydriase, une réduction du réflexe pupillaire, des vomissements et des tremblements ont été observés chez le chien, et ces effets étaient minimes chez les chiens adultes recevant \leq 8 mg/kg/jour. Des signes cliniques semblables ont été observés chez de jeunes chiens (âgés de 8 semaines) recevant de l'atomoxétine par voie orale pendant 1 mois.

Des études de toxicité visant à évaluer les effets de l'atomoxétine sur la croissance, le développement neurocomportemental et sexuel, et la performance de reproduction ont été effectuées chez des rats, lesquels ont reçu le médicament depuis quelques jours après leur naissance jusqu'au début de l'âge adulte. Aucun effet important sur la croissance des os,

la morphologie du cerveau, le développement neurocomportemental ou la performance de reproduction n'a été observé chez les rats qui ont reçu du chlorhydrate d'atomoxétine dès l'âge de 10 jours jusqu'à l'âge adulte, à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg *per os*, soit environ 7 fois, en mg/m², la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant. Aucun effet n'a été noté sur l'anatomie ou la morphologie des organes reproducteurs des mâles et des femelles. Un léger retard dose-dépendant de l'ouverture du vagin et de la séparation préputiale (de 1 à 3 jours comparativement aux témoins) a été observé, mais tous les animaux sont parvenus à maturité sexuelle et aucune malformation du vagin ou du prépuce/gland n'a été observée. Chez les rats mâles, la spermatogenèse était normale. On a observé une légère baisse du nombre de spermatozoïdes contenus dans l'épididyme, mais aucun effet sur la fécondité n'a été constaté. Aucun effet sur les paramètres d'accouplement ou de fécondité, sur l'implantation ou la viabilité des embryons, ni sur les résultats des tests d'apprentissage et de mémoire n'a été observé chez les rats des deux sexes. La portée clinique de ces résultats est inconnue.

Pouvoir carcinogène

Le chlorhydrate d'atomoxétine ne s'est pas révélé cancérigène chez des rats et des souris qui ont reçu dans leur nourriture, pendant 2 ans, des doses moyennes pondérées dans le temps pouvant atteindre 47 et 458 mg/kg/jour, respectivement. La plus forte dose administrée à des rats était environ 8 et 5 fois plus élevée que la dose humaine maximale chez l'enfant et l'adulte, respectivement, en mg/m². À raison de cette dose, les taux plasmatiques (ASC) d'atomoxétine chez le rat atteindraient 1,8 fois (métaboliseurs rapides) ou 0,2 fois (métaboliseurs lents) ceux observés chez un être humain recevant la dose humaine maximale. La dose la plus élevée ayant été administrée aux souris atteignait à peu près 39 et 26 fois la dose humaine maximale pour les enfants et les adultes respectivement, en mg/m².

Pouvoir mutagène

Le chlorhydrate d'atomoxétine ne s'est pas révélé mutagène dans une batterie d'études de génotoxicité qui comprenait un test de mutation inverse (test de Ames), un test sur lymphome de souris *in vitro*, un test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes du hamster chinois, un test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rat et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris. On a cependant constaté une légère augmentation du pourcentage de cellules ovariennes du hamster chinois présentant des chromosomes à quatre chromatides (diplochromosomes), ce qui évoque une endoréduplication (aberration numérique).

Le chlorhydrate de *N*-desméthylatomoxétine a donné des résultats négatifs dans le test d'Ames, le test du lymphome de souris et le test de synthèse non programmée de l'ADN.

Pouvoir tératogène

Aucun signe de tératogénicité du médicament ou de retard de développement foetal n'a été constaté chez des lapins et des rats ayant reçu du chlorhydrate d'atomoxétine pendant

toute l'organogenèse à des doses orales pouvant atteindre 100 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour (ce qui, en mg/m², représente au moins 20 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant et 13 fois celle chez l'adulte). Dans une étude sur la fécondité menée chez le rat, une réduction du poids et de la survie a été constatée — surtout au cours de la première semaine suivant la mise bas — chez les petits nés de mères ayant reçu de l'atomoxétine dans leur nourriture à des doses moyennes pondérées dans le temps de ≥ 23 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les rats survivants.

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas altéré la fécondité de rats qui ont reçu, à compter de l'âge de 10 jours et jusqu'à l'âge adulte, des doses orales pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (jusqu'à 7 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant et 4 fois celle chez l'adulte, en mg/m²). De plus, aucun signe d'altération de la fécondité n'a été constaté au cours de deux études de fécondité menées chez des rats adultes recevant du chlorhydrate d'atomoxétine dans leur nourriture, à des doses moyennes pondérées dans le temps allant jusqu'à 57 mg/kg/jour (jusqu'à 8 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant et 5 fois celle chez l'adulte, en mg/m²).

L'atomoxétine n'a pas eu de répercussions sur la parturition chez le rat.

Altération de la fécondité

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas altéré la fécondité de rats qui en recevaient dans leur alimentation à des doses allant jusqu'à 57 mg/kg/jour, soit environ 6 fois la dose humaine maximale en mg/m².

Croissance et développement neurocomportemental/sexuel chez le rat

Une étude a été menée chez de jeunes rats pour évaluer les effets de l'atomoxétine sur la croissance et le développement neurocomportemental et sexuel. Les rats ont reçu par gavage 1, 10 ou 50 mg/kg/jour d'atomoxétine (environ 0,2, 2 et 8 fois, respectivement, la dose humaine maximale en mg/m²) à partir de 10 jours après la naissance et jusqu'à l'âge adulte. Un léger retard de l'ouverture du vagin (toutes les doses) et de la séparation préputiale (10 et 50 mg/kg), une légère diminution du poids de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes (10 et 50 mg/kg) et une légère réduction du nombre de corps jaunes (50 mg/kg) ont été constatés, mais il n'y a eu aucun effet sur la fécondité ou la performance de reproduction. Un léger retard de l'apparition des incisives a été remarqué à 50 mg/kg. Un léger accroissement de l'activité motrice a été noté le 15^e jour (mâles recevant 10 et 50 mg/kg et femelles recevant 50 mg/kg) et le 30^e jour (femelles recevant 50 mg/kg), mais pas le 60^e jour après la naissance. On n'a noté aucun effet sur les résultats des tests d'apprentissage et de mémoire. La portée clinique de ces résultats est inconnue.

RÉFÉRENCES

1. Adler L, Spencer T, Willims D, *et al.* Long-term, open label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: An interim Analysis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:294-299.
2. Adler L, Sutton V, Moore R, *et al.* Quality of life assessment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:648-652.
3. Adler L, Liebowitz M, Kronenberger W, *et al.* Atomoxetine treatment in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid Social Anxiety Disorder. Depression and Anxiety 2009; 0:1–11.
4. Adler L, Spencer T, Brown T, *et al.* Once-daily atomoxetine for adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:44-50.
5. Allen AJ, Kurlan R, Gilbert D, *et al.* Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65:1941–1949.
6. American Academy of Pediatrics (2001), Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 108:1033-1044.
7. American Psychiatric Association (2000), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington, DC.
8. Buitelaar J, Michelson D, Danckaerts M, *et al.* A randomized, double-blind study of continuation treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder after 1 year. *Biol Psychiatry* 2007; 61:694-699.
9. Canadian ADHD Resource Alliance (www.CADDRA.ca): Canadian ADHD Practice Guidelines: Medications for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, 2006 (1st Ed); Chapter 10 (App 17), 1-14.
10. Chalon S, Desager J, Desante K, *et al.* Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Therap* 2003; 73:178-191.
11. Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, *et al.* Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *European Neuropsychopharmacol* (2009);19:822–834.

12. Faries D, Yalcin I, Harder D, *et al.* Validation of the ADHD Rating Scale as a clinician administered and scored instrument. *J Attn Disorders* 2001; 5(2):107-115.
13. Geller D, Donnelly C, Lopez F, *et al.* Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Amer Acad Child & Adolesc Psych* 2007; 46:1119-1127.
14. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, *et al.* ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:731-736.
15. Heil S, Holmes H, Bickel W, *et al.* Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 67:149-156.
16. Kelsey D, Sumner C, Casat C, Allen AJ, *et al.* Once-daily atomoxetine treatment for children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114(1) e1-e8.
17. Kratochvil C, Heiligenstein J, Dittmann R, *et al.* Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Amer Acad Child Adolesc Psych* 2002;41: 776-784.
18. Kratochvil C, Newcorn J, Arnold LE, *et al.* Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(9):915-924.
19. Kratochvil C, Wilens T, Greenhill L, *et al.* Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Amer Acad Child & Adolesc Psych* 2006; 45:919-927.
20. Lowe S, Lim M, Smith B, *et al.* Haemodynamic effects of IV salbutamol and oral atomoxetine, alone and in combination. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(9):1025.
21. Maziade M, Rouleau N, Lee B, *et al.* Atomoxetine and neuropsychological function in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results of a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19(6):709-718.
22. Michelson D, Faries D, Wernicke J. Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents with ADHD: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Pediatrics* 2001; 108(5):1-9.
23. Michelson D, Allen A, Busner J, *et al.* Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Amer J Psychiatry* 2002;159:1896-1901.

24. Michelson D, Adler L, Spencer T, *et al.* Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112–120.
25. Michelson D, Buitelaar J, Danckaerts M, *et al.* Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2004;43:896–904.
26. Montoya A, Hervas A, Cardo E, *et al.* Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Curr Med Research & Opinion* 2009;25(11):2745–2754.
27. Newcorn J, Spencer T, Biederman J, *et al.* Atomoxetine treatment in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid Oppositional Defiant Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(3):240–248.
28. Perwien A, Kratochvil C, Faries DE, *et al.* Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: What are the long-term health-related quality-of-life outcomes? *J Child & Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:713-724.
29. Quintana H, Cherlin E, *et al.* Transitioning from methylphenidate or amphetamine to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder – a preliminary tolerability and efficacy study. *Clinical Therapeutics*, June 2007.
30. Sangal R, Owens J, Allen AJ, *et al.* Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006; 29:1573-1585.
31. Sauer JM, Ring B, Witcher J. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6):571-590.
32. Simpson D, Plosker G. Atomoxetine: A Review of its Use in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Drugs* 2004; 64:205-222.
33. Smith B, Soon D, Teng C, *et al.* Hemodynamic effects of atomoxetine are less pronounced than methylphenidate, and not additive in combination. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1014-1033.
34. Spiller HA, Lintner CP, Winter ML: Atomoxetine ingestions in children: A report from Poison Centers. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1045-1048.
35. Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson P, *et al.* Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18:240–249.

36. Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson P, *et al.* Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; Published On-line May 23, 2009.
37. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(7):647–655.
38. Wernicke J, Adler L, Spencer T, *et al.* Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Prospective, Placebo-Controlled Assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:30-35.
39. Wernicke J, Faries D, Girod D *et al.* Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Safety* 2003; 26:729-40.
40. Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, *et al.* Seizure Risk in Patients with ADHD Treated with Atomoxetine. *Dev Med Child Neur* 2007; 49: 498-502.
41. Wilens T. Drug therapy for adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Drugs* 2003; 63:2395-2411.
42. Wilens T, Newcorn J, Kratochvil C, *et al.* Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatrics* 2006; 149:112-119.
43. Monographie de ^{Pr}Strattera[®] en capsules de 10, 18, 25, 40, 60, 80 et 100 mg, Eli Lilly Canada Inc., Canada. N° de contrôle : 184870. Date de révision : 1^{er} octobre 2015.
44. Teneurs de 10 – 60 mg : Étude à dose unique, comparant la biodisponibilité de trois formulations de chlorhydrate d'atomoxétine en capsules de 10 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
45. Teneurs de 10 – 60 mg : Étude à dose unique, comparant la biodisponibilité de trois formulations de chlorhydrate d'atomoxétine en capsules de 60 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
46. Teneurs de 80 – 100 mg : Étude à dose unique, comparant la biodisponibilité de deux formulations de chlorhydrate d'atomoxétine en capsules de 25 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
47. Teneurs de 80 – 100 mg : Étude à dose unique, comparant la biodisponibilité de deux formulations de chlorhydrate d'atomoxétine en capsules de 60 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-ATOMOXETINE (capsules d'atomoxétine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-ATOMOXETINE et s'adresse tout particulièrement aux adultes et aux parents d'enfants/d'adolescents à qui ce médicament a été prescrit. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-ATOMOXETINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-ATOMOXETINE est un médicament pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans ou plus, les adolescents et les adultes. TEVA-ATOMOXETINE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

TEVA-ATOMOXETINE fait partie du traitement global du TDAH. D'autres mesures (psychologiques, éducationnelles, sociales) peuvent également être nécessaires; c'est pourquoi votre médecin vous recommandera peut-être une thérapie additionnelle.

Les effets de ce médicament :

TEVA-ATOMOXETINE est un inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline qui augmente la quantité de noradrénaline, une substance chimique naturellement présente dans le cerveau. TEVA-ATOMOXETINE peut aider à augmenter le niveau d'attention et à diminuer l'impulsivité et l'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

TEVA-ATOMOXETINE n'agit pas comme les autres médicaments utilisés pour le traitement du TDAH. En effet, le chlorhydrate d'atomoxétine n'est pas un stimulant et il ne risque pas de créer une dépendance ni de se prêter à un usage abusif.

Qu'est-ce que le TDAH?

Le TDAH entraîne trois principaux types de symptômes : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Les sujets inattentifs ne font pas attention à ce qui se passe autour d'eux, font des fautes d'étourderie et n'écoutent pas quand on leur parle. Ils ne terminent pas ce qu'ils ont commencé, ne suivent pas les directives qu'on leur donne et sont facilement distraits.

Les sujets hyperactifs et impulsifs remuent sans cesse, parlent excessivement, courent à droite et à gauche quand ils devraient rester en place et interrompent souvent les autres. Certains patients présentent surtout des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, tandis que d'autres présentent davantage de symptômes d'inattention. Il en est aussi qui présentent les trois types de symptômes.

Chez les adultes, les symptômes du TDAH peuvent comprendre un manque d'organisation, de la difficulté à se mettre au travail, des actions impulsives, des rêveries, de la somnolence diurne, de la lenteur à assimiler des informations, de la difficulté à acquérir de nouvelles connaissances, de l'irritabilité, un manque de motivation, une hypersensibilité à la critique, une tendance à l'oubli, une faible estime de soi et un effort excessif à faire pour maintenir une organisation. Les symptômes ressentis par les adultes qui ont surtout des problèmes d'attention mais qui ne sont pas hyperactifs sont généralement appelés *trouble déficitaire de l'attention (TDA)*.

Beaucoup de personnes présentent des symptômes de ce genre à l'occasion, mais, chez les patients atteints de TDAH, ces symptômes se manifestent très souvent. Les symptômes doivent être présents depuis au moins six mois pour justifier le diagnostic de TDAH. De plus, les symptômes doivent causer des problèmes dans plus d'un milieu (maison, école, travail ou situations sociales).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-ATOMOXETINE si :

- vous prenez ou avez pris récemment un antidépresseur connu sous le nom d'inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), comme la phénelzine ou la tranlycypromine;
- vous souffrez de glaucome à angle fermé (maladie des yeux);
- vous êtes allergique à l'atomoxétine ou à tout autre ingrédient de TEVA-ATOMOXETINE;
- vous avez une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- vous souffrez d'hypertension modérée ou grave;
- vous êtes atteint d'artériosclérose avancée (durcissement des artères);
- vous souffrez d'hyperthyroïdie non maîtrisée (hyperactivité de la glande thyroïde);
- vous avez une tumeur de la glande surrénale (phéochromocytome).

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate d'atomoxétine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux des capsules à 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg sont les suivants : amidon pré-gélatinisé et

laurylsulfate de sodium. L'enveloppe des capsules de gélatine dure contient du dioxyde de titane et au moins l'un des colorants suivants : D&C jaune n° 10 (capsules à 18 mg), AD&C bleu n° 1 / Bleu brillant FCF (capsules à 25 mg et 40 mg) et D&C jaune n° 10, AD&C bleu n° 1 / Bleu brillant FCF (capsules à 60 mg).

Les ingrédients non médicinaux des capsules à 80 mg et 100 mg sont l'amidon pré-gélatinisé et la diméthicone. Les capsules comme telles contiennent du dioxyde de titane, de la gélatine et de l'oxyde de fer rouge.

Les formes pharmaceutiques sont :

Une capsule de TEVA-ATOMOXETINE contient l'équivalent de 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ou 100 mg d'atomoxétine sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les manifestations suivantes ont été associées à l'utilisation du chlorhydrate d'atomoxétine et à celle d'autres stimulants :

1. Pensées ou actes suicidaires chez les enfants et les adolescents

Le risque de pensées ou d'actes suicidaires est plus élevé chez certains enfants et adolescents. Si votre enfant ou votre adolescent est dans l'une des situations suivantes (ou s'il y a des antécédents familiaux), parlez-en à son médecin :

- trouble bipolaire (maniaco-dépressif);
- pensées ou actes suicidaires avant de commencer à prendre TEVA-ATOMOXETINE.

Le risque de pensées ou d'actes suicidaires est plus élevé :

- au début du traitement par TEVA-ATOMOXETINE;
- au moment de l'ajustement de la dose.

Pour prévenir les pensées ou un acte suicidaire chez votre enfant ou votre adolescent :

- soyez très attentif à son humeur, son comportement, ses pensées et ses sentiments pendant le traitement par TEVA-ATOMOXETINE;
- ne manquez aucune visite de suivi chez son médecin.

Pendant le traitement par TEVA-ATOMOXETINE, surveillez l'apparition des signes suivants chez votre enfant ou votre adolescent :

- anxiété
- agitation
- crises de panique
- troubles du sommeil
- irritabilité
- comportement hostile
- agressivité
- impulsivité
- impatience
- manie

- dépression
- idées suicidaires

Si vous observez l'apparition de l'un ou l'autre des signes mentionnés ci-dessus, communiquez sans tarder avec le médecin de votre enfant ou votre adolescent, en particulier s'il s'agit d'une manifestation nouvelle, soudaine ou grave. En pareil cas, il se pourrait que votre enfant ou votre adolescent doive changer de médicament ou être suivi de près, afin qu'il puisse déceler l'émergence de pensées ou d'actes suicidaires.

Si vous présentez vous aussi l'un ou l'autre des signes mentionnés ci-dessus pendant votre traitement par TEVA-ATOMOXETINE, il est important que vous expliquiez à votre médecin comment vous vous sentez.

2. Lésions hépatiques graves

Si votre enfant ou votre adolescent présente l'un des symptômes hépatiques suivants, communiquez avec votre médecin immédiatement :

- démangeaisons
- douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen
- urines foncées
- jaunissement de la peau ou des yeux
- symptômes pseudogrippaux inexplicables

3. Problèmes cardiaques

- **Mort subite chez des patients qui avaient des problèmes ou des anomalies cardiaques, de même que chez des patients qui ne souffraient pas d'une maladie cardiaque préexistante;**
- **AVC et crise cardiaque chez des adultes;**
- **Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.**

Mentionnez à votre médecin si vous-même ou votre enfant présentez un problème ou une anomalie cardiaque, si vous faites de l'hypertension ou encore si vous avez des antécédents familiaux relatifs à ces problèmes. Votre médecin souhaitera peut-être vérifier si votre enfant ou vous-même avez des problèmes cardiaques avant le début d'un traitement par TEVA-ATOMOXETINE.

De plus, il est possible qu'il vérifie régulièrement votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque ou celles de votre enfant pendant le traitement.

Appelez-le immédiatement si vous-même ou votre enfant présentez des signes de problèmes cardiaques pendant la prise de TEVA-ATOMOXETINE, comme une douleur thoracique, une fréquence cardiaque irrégulière, des palpitations, de l'essoufflement, des étourdissements ou une syncope.

4. Problèmes mentaux (psychiatriques) nouveaux chez les enfants ou les adolescents

- Symptômes psychotiques nouveaux (p. ex. hallucinations auditives, croyances en des choses fausses, méfiance) ou nouveaux symptômes de manie.

Si votre enfant ou votre adolescent présente de nouveaux symptômes mentaux, appelez son médecin immédiatement, car il se pourrait que le traitement par TEVA-ATOMOXETINE doive être interrompu.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-ATOMOXETINE si vous ou votre enfant :

- avez ou avez déjà eu des pensées ou des actions suicidaires;
- avez une anomalie cardiaque structurale;
- souffrez du syndrome du QT long congénital ou acquis ou en avez des antécédents familiaux;
- souffrez de problèmes mentaux, ce qui inclut psychose, manie, trouble bipolaire ou dépression;
- avez déjà eu des convulsions (épilepsie) ou encore votre ÉEG (électroencéphalogramme) comporte des anomalies;
- avez ou avez déjà eu un problème touchant les vaisseaux sanguins du cerveau (p. ex. anévrisme, AVC ou vascularite);
- avez des antécédents familiaux de mort subite ou de décès lié à des problèmes cardiaques;
- vous adonnez à des exercices physiques intenses;
- prenez d'autres médicaments pour le traitement du TDAH;
- avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, car vous pourriez devoir prendre une dose plus faible;
- faites de l'hypertension légère, car TEVA-ATOMOXETINE peut faire augmenter la pression artérielle;
- avez des problèmes cardiaques ou des battements cardiaques irréguliers, car TEVA-ATOMOXETINE peut faire augmenter la fréquence cardiaque (pouls);
- avez une pression artérielle basse, car TEVA-ATOMOXETINE peut causer des étourdissements ou un évanouissement chez les personnes qui font de l'hypotension;
- allaitez, êtes enceinte ou songez à le devenir;
- avez des problèmes de circulation dans les doigts et les orteils, y compris des engourdissements, ou si vous éprouvez une sensation de froid ou ressentez de la douleur (phénomène de Raynaud).

Ne conduisez pas de véhicule et ne faites pas fonctionner de machines dangereuses avant d'avoir la certitude que TEVA-ATOMOXETINE n'affecte pas votre vigilance.

TEVA-ATOMOXETINE vous a été prescrit uniquement pour votre usage personnel. Ne partagez jamais ce médicament avec une autre personne.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin quels sont les médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris les médicaments d'ordonnance ou en vente libre, les suppléments alimentaires et les plantes médicinales. Votre médecin pourra vous dire si vous pouvez prendre TEVA-ATOMOXETINE avec vos autres

médicaments. Mentionnez-lui également si la dose de vos autres médicaments a changé.

Certains médicaments peuvent modifier la manière dont votre organisme réagit à TEVA-ATOMOXETINE.

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-ATOMOXETINE, mentionnons les suivants :

- Antidépresseurs : Il se peut que le médecin doive modifier votre dose de TEVA-ATOMOXETINE si vous prenez de la paroxétine, de la fluoxétine ou un autre agent (p. ex. de la quinidine).
Vous ne devez pas prendre TEVA-ATOMOXETINE si vous prenez de la désipramine.
- Médicaments contre l'asthme : TEVA-ATOMOXETINE peut modifier la façon dont votre organisme réagit à l'administration orale, intraveineuse ou intranasale (par nébuliseur) de salbutamol (ou de médicaments au mode d'action similaire), mais l'efficacité de ces médicaments n'en sera pas changée. Si vous prenez du salbutamol, parlez-en à votre médecin avant de prendre TEVA-ATOMOXETINE.
- Antihypertenseurs : TEVA-ATOMOXETINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des antihypertenseurs.

UTILISATION APPROPRIÉE DE TEVA-ATOMOXETINE

Dose habituelle :

Prenez TEVA-ATOMOXETINE exactement comme vous l'a recommandé le médecin. Il est très important que vous ne dépassiez pas la dose qu'il vous a prescrite.

Il se peut que votre médecin vous dise de prendre TEVA-ATOMOXETINE une ou deux fois par jour (une fois le matin et une fois en fin d'après-midi ou en début de soirée). Pour vous souvenir plus facilement de prendre votre médicament, prenez-le toujours à la même heure.

En général, les symptômes du TDAH commencent à s'atténuer 1 à 4 semaines après le début du traitement par TEVA-ATOMOXETINE.

TEVA-ATOMOXETINE peut être pris avec ou sans aliments.

N'ouvrez pas les capsules intentionnellement. Toutefois, en cas d'ouverture ou de rupture accidentelle, lavez dès que possible la surface contaminée avec de l'eau, mais évitez le contact avec la poudre. Si celle-ci entre en contact avec vos yeux, rincez-les immédiatement à l'eau, puis appelez votre médecin.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de capsules TEVA-

ATOMOXETINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez, mais ne prenez pas plus de médicament par période de 24 heures que votre dose quotidienne totale.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments d'ordonnance peuvent causer des effets indésirables chez certains patients. Si vous éprouvez des effets indésirables, comme des troubles d'estomac, des nausées, de la somnolence ou de la fatigue, votre médecin vous recommandera peut-être de prendre TEVA-ATOMOXETINE deux fois par jour pendant les repas, ou encore de le prendre le soir. La plupart des effets indésirables disparaissent au bout de quelques semaines.

Les effets indésirables suivants ont été signalés fréquemment dans les essais sur l'atomoxétine.

Adolescents et enfants de plus de 6 ans :

- troubles d'estomac
- diminution de l'appétit
- nausées ou vomissements
- étourdissements
- fatigue
- constipation
- hypotension
- perte de poids, surtout durant les premières semaines

Adultes :

- constipation
- sécheresse de la bouche
- nausées
- diminution de l'appétit
- étourdissements
- troubles du sommeil
- effets secondaires sexuels
- difficulté à uriner
- crampes menstruelles
- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- fatigue

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence une assistance
	Seulement pour les effets secondaires	Dans tous les cas	

		graves		médicale
Très fréquent	Problèmes cardiaques : augmentation de la pression artérielle, augmentation du rythme cardiaque (voir Mises en garde et précautions)		√	
Fréquent Rare (chez les enfants)	Rétention urinaire : difficulté à uriner et à vider la vessie		√	
Peu fréquent	Réactions allergiques : enflure, urticaire, ou difficulté à respirer			√
	Comportement suicidaire : pensées ou comportements autodestructeurs ou suicidaires (voir Mises en garde et précautions)			√
	Nouveaux symptômes psychotiques : paranoïa, pensées délirantes, hallucinations (voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas)		√	
	Comportement agressif ou hostilité		√	
Rare	Lésions hépatiques : urines foncées, jaunissement de la peau ou des yeux, sensibilité au toucher dans la partie supérieure droite de l'abdomen ou symptômes de type grippal		√	
	Priapisme : érection prolongée (d'une durée de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			√
	Phénomène de Raynaud : décoloration des doigts et des		√	

	orteils, douleur, sensation de froid ou engourdissement			
Inconnu	Ralentissement de la croissance chez les enfants (taille et poids)		√	
	Nouveaux symptômes maniaques : manie (se sentir anormalement excité ou hyperactif, ou perdre toute inhibition)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-ATOMOXETINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez TEVA-ATOMOXETINE à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Comme tout médicament, rangez TEVA-ATOMOXETINE hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ATOMOXETINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); ou en contactant Teva Canada Limitée par :

Téléphone : 1-800-268-4127 option. 3;
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 27 juillet 2023