MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]PRO-ATOMOXETINE

(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'atomoxetine)

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

PRO DOC LTÉE.
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de préparation : 28 novembre 2012

Date de révision : 13 juillet 2026

No de contrôle : 501733

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 14
ABUS ET DÉPENDANCE 23
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 26
SURDOSAGE 29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 35

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 37
ESSAIS CLINIQUES 38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 45
TOXICOLOGIE 48
RÉFÉRENCES 51

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 55

PrPRO-ATOMOXETINE
(capsules d'atomoxétine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Voie orale	Capsules à 10, 18, 25, 40, 60, 80 ou 100 mg	Les capsules contiennent aussi de l'amidon prégélatinisé et de la diméthicone. Les cupules des capsules contiennent de la gélatine, du laurylsulfate de sodium et d'autres ingrédients inactifs. Elles contiennent aussi un ou plusieurs des colorants suivants : FD&C Bleu Nº1, FD&C Rouge Nº3, D&C Jaune Nº10 et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PRO-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, manque 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
PRO-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. PRO-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.

Pédiatrie (< 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 : Le 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 : Le chlorhydrate d'atomoxétine 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 le chlorhydrate d'atomoxétine. 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 : Le chlorhydrate d'atomoxétine ne doit pas être administré aux patients atteints de phéochromocytome ou ayant des antécédents de phéochromocytome. Des réactions graves, y compris une pression artérielle élevée et la tachyarythmie, ont été signalées chez des patients qui avaient reçu le chlorhydrate d'atomoxétine et qui étaient

atteints de phéochromocytome ou qui avaient des antécédents de phéochromocytome.

- Glaucome à angle fermé : Comme la prise du 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 : Le chlorhydrate d'atomoxétine ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires graves dont l'état pourrait se détériorer en présence d'une élévation d'importance clinique de la pression 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 ABOUTIR À UNE AUTOMUTILATION

- **Données d'essais cliniques contrôlés par placebo chez les enfants** : Une analyse regroupée 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 adolescents traités par le chlorhydrate d'atomoxétine par rapport à ceux prenant un placebo. Sur les 1357 patients ayant reçu le 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 chlorhydrate d'atomoxétine. Il n'y a eu aucun suicide pendant les études. (Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 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, adolescents et adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables post-commercialisation, tableaux 8 et 9).

  Le TDAH et les comorbidités apparentées peuvent être associées à un risque accru d'idées ou de comportements 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.

Les familles et les soignants des enfants traités par le chlorhydrate d'atomoxétine doivent être informés de l'importance de surveiller l'état des jeunes patients en vue de déceler toute manifestation telle que l'agitation, l'anxiété, les crises de panique, l'hostilité, l'irritabilité, l'hypomanie ou la manie, les modifications inhabituelles du comportement et autres symptômes, ainsi que l'apparition d'idées suicidaires, particulièrement après l'amorce du traitement ou le changement de la dose. De tels symptômes doivent être signalés immédiatement aux professionnels de la santé. La surveillance doit comprendre une observation quotidienne des jeunes patients par leurs familles et soignants.

Dépistage du trouble bipolaire

Il faut faire particulièrement attention lors du traitement du TDAH chez des patients ayant un trouble bipolaire concomitant en raison des inquiétudes au sujet de l'induction possible d'un épisode maniaque ou mixte chez ces patients. Avant l'instauration du traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine, il faudrait procéder à un dépistage adéquat chez les patients présentant des symptômes comorbides de dépression afin de déterminer s'ils sont vulnérables au trouble bipolaire. Le dépistage devrait comprendre des antécédents psychiatriques détaillés, y compris les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Manifestations de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Les symptômes psychotiques ou maniaques liés au traitement comme les hallucinations, les pensées délirantes ou la manie peuvent survenir lors de l'administration de l'atomoxétine aux doses habituelles à des enfants et adolescents sans antécédents de trouble psychotique ou de manie. Si de tels symptômes se manifestent, on doit évaluer la possibilité que l'atomoxétine soit en cause et envisager l'arrêt du traitement. Dans une analyse des résultats regroupés de plusieurs études à court terme, contrôlées par placebo, de tels symptômes sont survenus chez environ 0,2 % (4 patients ayant présenté des manifestations sur les 1939 exposés à l'atomoxétine aux doses habituelles pendant plusieurs semaines) des patients traités par l'atomoxétine par rapport à aucun des 1056 patients du groupe placebo.

Psychose préexistante

L'administration de médicaments pour le traitement du TDAH peut exacerber les symptômes de troubles comportementaux et de la pensée chez les patients ayant une psychose préexistante.

Atteinte hépatique grave

Selon des rapports de pharmacovigilance, le chlorhydrate d'atomoxétine peut causer une atteinte hépatique grave, y compris une insuffisance hépatique aiguë, dans de rares cas. Même si aucun signe d'atteinte hépatique n'est apparu pendant les essais cliniques menés auprès d'environ 6000 patients, on a signalé après la commercialisation de rares cas de lésions hépatiques significatives sur le plan clinique probablement ou possiblement liés à le chlorhydrate d'atomoxétine. Dans un 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 le retrait du médicament, ce qui prouve que l'atomoxétine avait probablement causé l'atteinte hépatique. Ce patient s'est rétabli de sa lésion hépatique 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'arrêt du médicament. Un cas d'insuffisance hépatique dictant une transplantation hépatique a été signalé chez un enfant sous atomoxétine. Étant donné que ces réactions ne sont probablement pas toutes rapportées, il est impossible d'estimer exactement leur incidence réelle. Une atteinte hépatique grave due à n'importe quel médicament peut potentiellement 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 le chlorhydrate d'atomoxétine 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 pseudo-grippaux inexpliqués). (Voir aussi RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.)

Effets allergiques

Des réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, éruptions cutanées, œdème angioneurotique et urticaire, 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, les gains de poids et de taille chez les enfants traités par le chlorhydrate d'atomoxétine accusent un certain retard par rapport à ce qui était prévu selon les données obtenues par l'étude normative de la population pendant les 9 à 12 premiers mois de traitement. Par la suite, le gain de poids reprend et après environ 3 ans de traitement, les patients traités par le chlorhydrate d'atomoxétine ont pris en moyenne 17,9 kg, soit 0,5 kg de plus que ce qui avait été prévu selon les données au départ. Après environ 12 mois, le gain de taille se stabilise. Après 3 ans, la taille des patients traités par le chlorhydrate d'atomoxétine a augmenté en moyenne de 19,4 cm, soit 0,4 cm de moins que ce qui avait été prévu selon les données au départ.

Effets cardiovasculaires

Atteintes cardiovasculaires préexistantes

Le chlorhydrate d'atomoxétine peut élever la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Il est recommandé de mesurer la fréquence cardiaque et la pression artérielle avant l'amorce du traitement, après l'augmentation ou la diminution de la dose et de façon périodique au cours du traitement pour détecter des élévations potentielles importantes sur le plan clinique, particulièrement au cours des premiers mois de traitement.

Le chlorhydrate d'atomoxétine doit être administré avec prudence chez les patients dont l'état sous-jacent pourrait être aggravé par des élévations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, comme les patients atteints d'hypertension, de tachycardie ou d'une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

De plus, le chlorhydrate d'atomoxétine doit être administré avec prudence chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital ou acquis (par exemple, en raison de l'administration concomitante d'un médicament qui peut prolonger l'intervalle QT) ou présentant des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT. Il faut procéder à un dépistage afin de déceler les atteintes cardiovasculaires ou cérébrovasculaires préexistantes ou sous-jacentes avant d'instaurer le traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine. Il y a lieu de surveiller les nouvelles atteintes cardiaques ou cérébrales au cours du traitement.

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 le chlorhydrate d'atomoxétine et 2,0 % (8/408) des sujets sous placebo ont présenté des symptômes d'hypotension orthostatique. Le chlorhydrate d'atomoxétine doit être utilisé avec prudence en présence de tout état susceptible de prédisposer le patient à l'hypotension ou d'affections liées à des variations soudaines de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle.

Les élévations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque observées au cours du traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des enfants et des adultes atteints de TDAH sont indiquées aux tableaux 1 et 2, respectivement.

Tableau 1 : Proportion d'enfants atteints de TDAH traités par le chlorhydrate d'atomoxétine (peu importe la dose) ou recevant le placebo, chez qui une élévation donnée de la pression artérielle diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque a été observée au cours d'essais contrôlés par placebo de courte durée

Paramètre (unité)	Variation par rapport aux valeurs initiales (seuil d'intérêt)	Pourcentage (%) d'enfants atteints de TDAH			
		Durée d'observation			
		Maximum (changement à toute visite suivant la visite initiale)		Critère d'évaluation (changement à la dernière visite)	
		Chlorhydrate d'atomoxétine N = 2287	Placebo N = 1334	Chlorhydrate d'atomoxétine N = 2287	Placebo N = 1334
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	5 10 20	63 42 10	54 33 7	39 22 4	30 15 2
Pression artérielle systolique (mm Hg)	5 10 20	60 42 12	55 36 9	36 22 5	32 17 3
Fréquence cardiaque (battements/min)	10 20 40	49 23 2	36 11 1	31 12 1	18 4 0

Tableau 2 : Proportion de patients adultes atteints de TDAH traités par le chlorhydrate d'atomoxétine (peu importe la dose) ou recevant le placebo, chez qui une élévation donnée de la pression artérielle diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque a été observée au cours d'essais contrôlés par placebo de longue durée

Paramètre (unité)	Variation par rapport aux valeurs initiales (seuil d'intérêt)	Pourcentage (%) de patients adultes atteints de TDAH			
		Durée d'observation			
		Maximum (changement à toute visite suivant la visite initiale)		Critère d'évaluation (changement à la dernière visite)	
		Chlorhydrate d'atomoxétine N = 499	Placebo N = 1334	Chlorhydrate d'atomoxétine N = 499	Placebo N = 1334
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	5 10 20	53 31 4	49 23 2	31 15 2	24 10 1
Pression artérielle systolique (mm Hg)	5 10 20	59 37 11	56 38 8	33 20 4	25 12 3
Fréquence cardiaque (battements/min)	10 20 40	57 23 1	38 11 0	30 8 0	18 3 0

Les élévations globales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque observées au cours du traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés menés chez des enfants atteints de TDAH sont indiquées au tableau 3.

Tableau 3 : Proportion moyenne d'enfants atteints de TDAH traités par le chlorhydrate d'atomoxétine (peu importe la dose) ou recevant le placebo, chez qui une élévation donnée de la pression artérielle diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque a été observée au cours d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés

Paramètre (unité)	Variation par rapport aux valeurs initiales (seuil d'intérêt)	chlorhydrate d'atomoxétine N = 8417 Pourcentage (%) d'enfants atteints de TDAH	
		Durée d'observation	
		Maximum (changement à toute visite suivant la visite initiale)	**Critère d'évaluation** (changement à la dernière visite)
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	5 10 20	74 56 18	41 24 5
Pression artérielle systolique (mm Hg)	5 10 20	73 57 23	42 27 8
Fréquence cardiaque (battements/min)	10 20 40	64 39 5	31 12 1

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

Enfants et adolescents : Le traitement par l'atomoxétine aux doses habituelles a été associé à des cas de mort subite chez des enfants et des adolescents ayant des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques graves, ainsi que chez certains patients **sans** anomalie cardiaque structurelle. Bien que certains problèmes cardiaques graves soient à eux seuls associés à un risque accru de mort subite, en règle générale, l'atomoxétine ne doit pas être administrée à des enfants ni à des adolescents ayant des anomalies cardiaques structurelles graves connues, une myocardiopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves qui pourraient augmenter leur vulnérabilité aux effets noradrénergiques de l'atomoxétine.

Adultes : Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant l'atomoxétine aux doses habituelles pour le TDAH. Bien que le rôle de l'atomoxétine dans ces cas soit également inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants d'avoir des anomalies cardiaques structurelles graves, une myocardiopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une coronaropathie ou d'autres problèmes cardiaques graves. On doit évaluer la possibilité de ne pas traiter les adultes ayant des anomalies cardiaques cliniquement significatives.

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 augmentaient 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. Avant d'instaurer le traitement par des médicaments sympathomimétiques, il faut se renseigner sur les antécédents personnels et familiaux du patient (y compris faire une évaluation des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et un examen physique devrait être effectué afin de déterminer la présence de maladies cardiaques. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents, et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus poussée peut être envisagée (par ex., électrocardiogramme et échocardiogramme). En cas d'apparition de symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une maladie cardiaque durant le traitement par le TDAH, le patient devrait être soumis rapidement à une évaluation cardiaque. Il faut évaluer périodiquement la santé cardiovasculaire des patients chez qui on estime nécessaire d'administrer un traitement prolongé par le chlorhydrate d'atomoxétine (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 : De rares cas de priapisme, défini par une érection pénienne douloureuse ou non douloureuse durant plus de 4 heures, ont été signalés après la commercialisation de le chlorhydrate d'atomoxétine chez des enfants et des adultes traités par cet agent. Dans les cas pour lesquels on disposait de renseignements de suivi, les érections ont disparu, dont certaines après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine. Un médecin doit être consulté sans tarder en présence d'un priapisme soupçonné.

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 PRO-ATOMOXETINE), 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 particulières

Femmes enceintes : Aucune étude contrôlée adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Le chlorhydrate d'atomoxétine 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.

Femmes qui allaitent : 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 du chlorhydrate d'atomoxétine à une femme qui allaite impose la prudence.

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

Pédiatrie (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 ABOUTIR 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 adolescents traités par le chlorhydrate d'atomoxétine par rapport à ceux prenant un placebo. Sur les 1357 patients ayant reçu le 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 un patient du groupe 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 le 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, adolescents et adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables post-commercialisation, tableaux 5 et 6).

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 l'atomoxétine qu'avec le placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, tableaux 4 et 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 patients 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).

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

Surveillance et essais de laboratoire
Des examens de laboratoire réguliers ne sont pas nécessaires.

Métabolisme du CYP2D6 : Les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6 présentent une SSC 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, parce que 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 usages 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). Des données additionnelles sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque provenant d'essais cliniques sur le TDAH sont présentées aux tableaux 1 à 3.

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
Examens		
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
Sautes 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

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)
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
Examens				
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 chlorhydrate d'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'urines (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 de 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'urines et/ou difficulté à la miction et dysménorrhée (voir tableau 6). Des données additionnelles sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque provenant d'essais cliniques sur le TDAH sont présentées aux tableaux 1 à 3.

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

	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
Effet indésirable[a]	**Chlorhydrate d'atomoxétine (n = 269)**	**Placebo (n = 263)**
Troubles cardiaques		
Palpitations	4	1
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	10	4
Bouche sèche	21	6
Dyspepsie	6	4
Flatulence	2	1
Nausées	12	5
Troubles généraux		
Fatigue et/ou léthargie	7	4
Pyrexie	3	2

	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
Effet indésirable[a]	**Chlorhydrate d'atomoxétine (n = 269)**	**Placebo (n = 263)**
Frissons	3	1
Infections		
Sinusite	6	4
Examens		
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
Céphalée	17	17
Insomnie et/ou insomnie du milieu de la nuit	17	8
Paresthésie	4	2
Céphalée au niveau des sinus	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 d'urines et dysurie	8	0
Troubles du système reproducteur et des seins		
Dysménorrhée[c]	7	3
Absence d'éjaculation[b] et/ou trouble d'éjaculation[b]	5	2
Dysfonction érectile[b]	7	1
Impuissance[b]	3	0
Retard menstruel[c]	2	1
Trouble menstruel[c]	3	2
Irrégularité menstruelle[c]	2	0
Orgasme anormal	2	1
Prostatite[b]	3	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	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 vision 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 : vision 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 suivant 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

	chlorhydrate d'atomoxétine	**Placebo**
Dysfonction érectile[a]	7 %	1 %
Diminution de la libido	6 %	2 %
Absence d'éjaculation[a] et/ou trouble d'éjaculation[a]	5 %	2 %
Impuissance[a]	3 %	0 %
Orgasme anormal	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 doivent poser régulièrement des questions sur de tels effets secondaires possibles.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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 patients-années de traitement.

Les tableaux 8 et 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 chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH, après la commercialisation du chlorhydrate d'atomoxétine

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1%	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 %et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Troubles cardiaques				
Palpitations				X
Tachycardie sinusale			X	
Allongement du QT à l'ECG[a]				X
Troubles oculaires				
Mydriase			X	
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales			X	
Dyspepsie				X
Effets hépato-biliaires				X
Bilan hépatique anormal				X
Nausées			X	
Vomissements			X	
Troubles généraux				
Léthargie				X
Mort subite				X
Blessure				
Surdose				X
Examens				
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		
Syncope[c]				X
Tics				X
Troubles psychiatriques				
Agressivité/hostilité			X	
Anxiété			X	
Dépression et humeur dépressive			X	
Réveil matinal précoce				X
Irritabilité			X	
Sautes d'humeur			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 chez l'homme				X
Érection douloureuse ou prolongée				X
Retard de la miction				X
Rétention d'urines				X
Troubles vasculaires				

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1%	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 %et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
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 chez des adultes atteints de TDAH, après la commercialisation du chlorhydrate d'atomoxétine

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1%	< 1% et ≥ 0,1%	< 0,1% et ≥ 0,01%	< 0,01%
Troubles cardiaques				
Palpitations				X
Tachycardie			X	
Allongement du QT à l'ECG[a]				X
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales			X	
Constipation			X	
Bouche sèche			X	
Dyspepsie				X
Flatulence				X
Effets hépato-biliaires				X
Bilan hépatique anormal				X
Nausées			X	
Troubles généraux				
Fatigue			X	
Léthargie				X
Frissons			X	
Mort subite				X
Blessure				
Surdose				X
Examens				
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 au niveau des sinus				X
Syncope[c]				X
Tics				X
Troubles psychiatriques				
Anxiété			X	
Dépression et humeur dépressive			X	
Réveil matinal précoce				X
Diminution de la libido				X

Effet indésirable	Fréquence			
	≥ 1%	< 1% et ≥ 0,1%	< 0,1% et ≥ 0,01%	< 0,01%
Trouble du sommeil				X
Comportement suicidaire[d]				X
Troubles rénaux et urinaires				
Difficulté à la miction			X	
Retard de la miction			X	
Rétention d'urines			X	
Troubles du système reproducteur et des seins				
Dysménorrhée				X
Trouble d'éjaculation			X	
Absence d'éjaculation				X
Dysfonction érectile			X	
Douleur génitale chez l'homme				X
Irrégularité menstruelle				X
Orgasme anormal				X
Prostatite				X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Dermatite				X
Hyperhidrose				X
Troubles génito-urinaires				
Douleur génitale chez l'homme				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

Depuis la commercialisation, des réactions cutanées graves ainsi que des cas d'insuffisance hépatique et d'atteinte hépatique grave ont été signalés spontanément à un taux inférieur 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 de le 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, la SSC de l'atomoxétine est environ 6 à 8 fois plus élevée et la concentration maximale à l'état d'équilibre ($C_{SS,max}$), environ 3 à 4 fois plus élevée que si l'atomoxétine est administrée seule.

Le chlorhydrate d'atomoxétine doit être administré avec prudence s'il est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT, modifient l'équilibre électrolytique ou inhibent le 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 une inhibition ou une induction cliniquement importante des enzymes du cytochrome P450, y compris CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 et CYP2C9.

La coadministration du chlorhydrate d'atomoxétine 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 médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la MAO	T	La prise concomitante ou de manière rapprochée d'un inhibiteur de la MAO et d'autres médicaments qui influent sur les concentrations des monoamines dans le cerveau a donné lieu à des	Voir CONTRE-INDICATIONS.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		réactions graves et parfois mortelles.	
Désipramine	EC	La coadministration du chlorhydrate d'atomoxétine et de la désipramine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la désipramine.	La désipramine ne doit pas être administrée avec le chlorhydrate d'atomoxétine parce qu'elle produit des effets noradrénergiques.
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 du CYP2D6.	Une augmentation plus lente de la dose du chlorhydrate d'atomoxétine peut être nécessaire chez les patients qui prennent aussi la fluoxétine, la paroxétine ou un autre inhibiteur du CYP2D6 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique dans des populations particulières).
Salbutamol ou autres agonistes des récepteurs ß-adrénergiques	EC	Aucune intéraction significative entre le salbutamol et l'atomoxétine n'a été observée.	Le chlorhydrate d'atomoxétine peut être utilisé en association avec un agoniste ß2 pour inhalation, comme le salbutamol, mais il faut faire preuve de prudence chez les patients qui reçoivent par voie générale (orale ou intraveineuse) un agoniste ß2, y compris le salbutamol.
Antihypertenseurs et Agents vasopresseurs	T	Effets possibles sur la pression artérielle.	Le chlorhydrate d'atomoxétine doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par un antihypertenseur et un agent vasopresseur ou d'autres médicaments qui élèvent la pression artérielle.
Méthylphénidate	EC	La coadministration de méthylphénidate et du chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas augmenté les effets cardiovasculaires observés avec le 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	*In vitro*	L'atomoxétine n'a pas modifié la liaison de la warfarine, de l'acide acétylsalicylique, de la phénytoïne ou du diazépam à l'albumine humaine *in vitro*. 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 changent le pH gastrique	EC	Les médicaments qui élèvent le pH gastrique (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium, oméprazole) n'ont pas eu d'effet sur la biodisponibilité du chlorhydrate d'atomoxétine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment
Le chlorhydrate d'atomoxétine peut être pris 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 PRO-ATOMOXETINE doit être instauré à la plus faible dose possible, qui doit ensuite être ajustée progressivement selon le cas, jusqu'à atteindre la dose utile la plus faible, étant donné que la réponse au traitement varie grandement d'un patient à l'autre.

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

Enfants : En théorie, tous les médicaments indiqués pour le traitement du 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 faisaient effectivement augmenter le risque d'effets indésirables de nature cardiaque, les professionnels de la santé qui les prescrivent doivent tenir compte de ce risque.

Tous les médicaments ayant des effets sympathomimétiques prescrits pour le traitement du TDAH devraient 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. Avant d'instaurer le traitement par des médicaments sympathomimétiques, il faut se renseigner sur les antécédents personnels et familiaux du patient (y compris faire une évaluation des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et lui faire subir un examen physique afin de déterminer la présence de maladies cardiaques. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents, et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus poussée (par ex., électrocardiogramme et échocardiogramme) peut être envisagée. En cas d'apparition de symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une maladie cardiaque durant le traitement du TDAH, le patient devrait être soumis rapidement à une évaluation cardiaque. Il faut évaluer périodiquement la santé cardiovasculaire des patients chez qui l'on considère nécessaire d'administrer un traitement prolongé par PRO-ATOMOXETINE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une surveillance clinique étroite des idées suicidaires ou de tout autre indicateur de risque de comportement suicidaire est recommandée chez les patients de tous âges, y compris une surveillance des modifications de type « agitation » des émotions ou du comportement et de l'aggravation clinique des symptômes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSSIBILITÉ D'EFFETS SUR LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS POUVANT

ABOUTIR À UNE AUTOMUTILATION).

PRO-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 de 1 à 4 semaines après le début du traitement.

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas aggravé les tics chez les enfants et il peut être administré en présence d'un TDAH coexistant avec des tics moteurs ou la maladie de Gilles de la Tourette. Le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas aggravé l'anxiété chez les enfants ni chez les adultes, il peut donc être administré aux patients atteints de TDAH et de troubles anxieux. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Patients ayant une 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 PRO-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 PRO-ATOMOXETINE.

Posologie recommandée et modification posologique

Enfants (de 6 ans et plus) et adolescents pesant jusqu'à 70 kg
Ne pas dépasser la dose initiale recommandée de PRO-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 et innocuité, Fonction cardiaque et Pharmacocinétique]).

PRO-ATOMOXETINE doit être instauré à une dose quotidienne totale d'environ 0,5 mg/kg/jour (étape 1) pendant 7 à 14 jours. En fonction de la tolérabilité, la dose doit ensuite être augmentée 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 ci-dessous donne la dose quotidienne de PRO-ATOMOXETINE correspondante selon le poids corporel pour chaque étape du processus d'ajustement de la dose. Après un minimum de 30 jours, on doit réévaluer et ajuster la dose de maintien en fonction de la réponse

clinique.

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 les capsules ne sont pas offertes à des concentrations inférieures à 10 mg, l'enfant doit peser au moins 20 kg au moment où le traitement est instauré. On ne doit administrer que des capsules entières.

Tableau 11 : Dose quotidienne de PRO-ATOMOXETINE selon le poids corporel chez les enfants et les adolescents pesant jusqu'à 70 kg pour chaque étape du processus d'ajustement de la dose

Poids corporel	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 kg	10 mg/jour	18 mg/jour	25 mg/jour	1,4 mg/kg/jour de 100 mg/jour (soit la plus faible de ces doses)
30-44 kg	18 mg/jour	25 mg/jour	40 mg/jour	
45-64 kg	25 mg/jour	40 mg/jour	60 mg/jour	
65-70 kg	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 PRO-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 et innocuité, Fonction cardiaque et Pharmacocinétique]).

PRO-ATOMOXETINE doit être instauré à une dose quotidienne totale d'environ 40 mg/jour (étape 1) pendant 7 à 14 jours. En fonction de la tolérabilité, la dose doit ensuite être augmentée 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 de plus, 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 systémique à l'atomoxétine était plus élevée (de 65 % environ) chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains, mais il n'y avait pas de

différence quand l'exposition était corrigée en fonction de la dose en mg/kg. PRO-ATOMOXETINE 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 PRO-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 PRO-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 le chlorhydrate d'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 de le 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 PRO-ATOMOXETINE doit réévaluer périodiquement l'utilité de ce médicament à long terme chez son patient (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

SURDOSAGE

Après sa mise sur le marché, des rapports ont fait état de surdosages aigus et chroniques, non mortels, par le chlorhydrate d'atomoxétine pris seul. Les symptômes qui ont accompagné le plus souvent les surdosages aigus et chroniques étaient : somnolence, étourdissements, tremblements, comportement anormal et symptômes gastro-intestinaux. L'hyperactivité et l'agitation ont aussi été signalées. Des signes et des symptômes compatibles avec une activation légère à modérée du système nerveux sympathique (ex. mydriase, tachycardie, bouche sèche, élévation de la pression artérielle) ont aussi été constatés. La plupart des événements ont été d'intensité légère à modérée. Dans certains cas de surdosage par le chlorhydrate d'atomoxétine des crises épileptiques ont aussi été observées, y compris une myoclonie des membres. Moins fréquemment, des

prolongations de l'intervalle QT et de l'instabilité mentale, y compris de la désorientation et des hallucinations, ont été signalées.

Aucun décès n'est survenu lors d'un surdosage par le chlorhydrate d'atomoxétine pris seul. Des rapports ont aussi fait état de décès par surdosage aigu liés à la prise concomitante du chlorhydrate d'atomoxétine et d'au moins un autre médicament.

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 le chlorhydrate d'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 1 400 mg, et ceci 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'y a aucun antidote confirmé contre une surdose du 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, une dialyse a peu de chances d'être utile pour traiter un surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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 lié à une inhibition puissante du transporteur présynaptique de la noradrénaline, qui s'accompagne d'une affinité minime pour d'autres récepteurs noradrénergiques ou pour les transporteurs ou les récepteurs d'autres neurotransmetteurs.

Pharmacodynamique

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 d'autres systèmes 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 QTc(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 QTc(F) moyen par comparaison avec le placebo. Aucun changement statistiquement significatif de l'intervalle QTc(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 QTc(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 msec à la posologie de 60 mg 2 fois par jour, quand l'intervalle moyen était de 417,2 msec. À la posologie de 75 mg 2 fois par jour, l'allongement moyen le plus marqué était de 15 msec et l'intervalle moyen, de 414,9 msec. Ces posologies correspondent respectivement à 1,4-2,24 mg/kg/jour et à 1,75-2,8 mg/kg/jour. Les ECG 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 une formule de correction basée sur les données des ECG initiaux, on a relevé 32 cas sur 3 902 patients (0,8 %) de QTc(D) > 450 msec et 5 cas sur 3 902 patients (0,1 %) de QTc(D) > 500 msec. D'après une méta-analyse des données des ECG 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 QTc(D) entre le début et la fin des essais, ni entre la dose prescrite d'atomoxétine et les changements du QTc(D) entre le début et le moment d'exposition maximale prévue.

Dans l'ensemble, les données n'évoquent pas une 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 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 le risque d'effets indésirables cardiaques au minimum.

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 la voie enzymatique du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), puis par glucuronidation. 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 – métabolise lentement les médicaments métabolisés par le CYP2D6. Chez ces personnes, l'activité de cette voie enzymatique est réduite, ce qui entraîne des SSC 10 fois plus élevées, 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 des augmentations similaires 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 sur l'administration d'une seule dose ou à l'état d'équilibre ont été recueillies 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 la SSC étaient similaires chez les enfants, les adolescents et les adultes. La clairance et le volume de distribution étaient aussi similaires après ajustement selon le 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 du chlorhydrate d'atomoxétine en 1 ou 2 doses par jour produise la même exposition systémique (SSC) 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 son administration 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.

Le chlorhydrate d'atomoxétine 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 (SSC), 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 du corps. Chez les enfants et les adolescents, le volume de distribution a augmenté presque de manière proportionnelle avec le poids corporel. Le volume de distribution normalisé en fonction du poids corporel est similaire dans tout l'intervalle de poids des patients.

Aux concentrations thérapeutiques, 98 % de l'atomoxétine du plasma est liée à des protéines, principalement l'albumine.

Métabolisme : L'atomoxétine subit une biotransformation principalement par la voie enzymatique du cytochrome P450 2D6 (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). La SSC de l'atomoxétine à l'état d'équilibre est environ 10 fois plus élevée et la $C_{SS,max}$ environ 5 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents 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 l'exposition plasmatique à l'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, la SSC de

l'atomoxétine est environ 6 à 8 fois plus élevée et la $C_{SS,max}$ environ 3 à 4 fois plus élevée que chez ceux recevant uniquement 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 elle circule dans le plasma à des concentrations beaucoup plus faibles que cette dernière (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-déméthylatomoxétine 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-déméthylatomoxétine (6 à 8 heures) chez les métaboliseurs rapides, mais elle 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 fécès (moins de 17 % de la dose). Seule une petite fraction (moins de 3 %) de la dose de l'atomoxétine est éliminée sous forme de chlorhydrate d'atomoxétine inchangée, ce qui montre l'ampleur de la biotransformation.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : 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.

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

Sexe : Le sexe n'a pas influencé le sort de l'atomoxétine.

Race : L'origine ethnique n'a pas influencé le sort 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 (SSC) à l'atomoxétine plus élevée (de 65 % environ) que chez les sujets sains, mais il n'y avait pas de différence quand l'exposition était corrigée en fonction de la dose en mg/kg. 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 du CYP2D6.

Patients ayant une maladie concomitante

Enfants atteints de TDAH et de tics : L'étude LYAS a porté sur des patients qui répondaient aux critères du TDAH associé au syndrome de Gilles de la Tourette ou aux tics moteurs chroniques du DSM-IV. Le chlorhydrate d'atomoxétine a atteint le principal objectif de l'étude en se révélant non inférieur au placebo relativement à l'aggravation des tics et a produit un effet bénéfique en réduisant la sévérité des tics. Le chlorhydrate d'atomoxétine s'est aussi révélé nettement supérieur au placebo pour réduire les 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 anxieux : Étude LYBP : Les enfants (n = 176, âgés de 8 à 17 ans) répondant aux critères du DSM-IV du TDAH et présentant au moins l'un des troubles d'anxiété suivants, soit l'angoisse de séparation, l'anxiété généralisée ou la phobie sociale, ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 dans une étude à double insu, contrôle par placebo de 12 semaines. Le plan d'analyse statistique précisait que les patients qui répondaient au traitement (c'est-à-dire > 25 % de réduction du score total à l'échelle PARS [« Pediatric Anxiety Rating Scale »]) pendant la période préalable de traitement par placebo en insu devaient être exclus de l'analyse primaire de l'efficacité. Toutefois, tous les patients inscrits pour qui il y avait un score au départ et au moins un autre score par la suite ont été inclus dans les autres analyses d'efficacité. La dose de chlorhydrate d'atomoxétine au départ était de 0,8 mg/kg/jour, elle a été augmentée jusqu'à la dose cible de 1,2 mg/kg/jour (dose médiane de 1,3 mg/kg/jour ± 0,3 mg/kg/jour). Le chlorhydrate d'atomoxétine s'est révélé nettement supérieur au placebo pour réduire les symptômes du TDAH d'après le score total à l'échelle « ADHDRS-IV-Parent:Inv » ($p < 0,001$). Le score total moyen à l'échelle PARS était considérablement amélioré dans le groupe chlorhydrate d'atomoxétine par rapport au groupe placebo ($p = 0,011$). L'aggravation des symptômes d'anxiété a été définie a posteriori comme une augmentation de 25 % du score à l'échelle PARS ou une déclaration par le patient de l'anxiété comme effet indésirable. D'après ces critères, les patients prenant le chlorhydrate d'atomoxétine n'ont pas eu d'aggravation des symptômes d'anxiété comparativement à ceux du groupe placebo. Sur les 158 patients ayant

terminé la période préalable de traitement par placebo en double insu, 26 (16 %) se sont retirés de l'étude.

Étude LYDQ : Les adultes (n = 442, âgés de 18 à 65 ans) répondant aux critères du DSM-IV du TDAH de l'adulte associé à un trouble d'anxiété sociale (23 % d'entre eux présentaient également un trouble d'anxiété généralisée) ont été répartis de façon aléatoire dans une étude à double insu, contrôle par placebo de 16 semaines. Le plan d'analyse statistique précisait que les patients qui répondaient au traitement (c'est-à-dire > 25 % de réduction des symptômes d'anxiété sociale mesurée à l'aide de l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz ou LSAS) pendant la période préalable de traitement par placebo en insu devaient être exclus de l'analyse primaire de l'efficacité. Toutefois, tous les patients inscrits pour qui il y avait un score au départ et au moins un autre score par la suite devaient être inclus dans les autres analyses d'efficacité. La dose de le chlorhydrate d'atomoxétine au départ était de 40 mg/jour jusqu'à une dose maximale de 100 mg/jour (dose moyenne de 83 mg/jour ± 19,5 mg/jour). Le chlorhydrate d'atomoxétine s'est révélé nettement supérieur au placebo pour réduire les symptômes du TDAH d'après le score à l'échelle CAARS (« Conners' Adult ADHD Rating Scale ») ($p < 0,001$). Le score total moyen à l'échelle LSAS était considérablement amélioré dans le groupe le chlorhydrate d'atomoxétine par rapport au groupe placebo ($p = 0,011$). L'aggravation des symptômes d'anxiété a été définie a posteriori comme une augmentation de 25 % du score à l'échelle LSAS ou une déclaration par le patient de l'anxiété comme effet indésirable. D'après ces critères, les patients prenant le chlorhydrate d'atomoxétine n'ont pas eu d'aggravation des symptômes d'anxiété comparativement à ceux du groupe placebo. Sur les 436 patients ayant terminé la période préalable de traitement par placebo en double insu, 172 (39 %) se sont retirés de l'étude.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée, 15-30 °C. Protéger de l'humidité. Garder la bouteille hermétiquement fermée. Les capsules ne devraient pas être enlevées des bouteilles avant d'être utilisées.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRO-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) se présente sous forme de capsules de 10, 18, 25, 40, 60, 80 ou 100 mg d'atomoxétine base.

Capsules de PRO-ATOMOXETINE	**10 mg**	**18 mg**	**25 mg**	**40 mg**	**60 mg**	**80 mg**	**100 mg**
Couleur tête	Blanc opaque	Jaune opaque	Bleu opaque	Bleu opaque	Bleu opaque	Orange opaque	Orange opaque
Couleur corps	Blanc opaque	Blanc opaque	Blanc opaque	Bleu opaque	Jaune opaque	Blanc opaque	Orange opaque
Identification	518	519	520	521	522	80	100

Conditionnement : Bouteilles en PEHD de 30 capsules.

Composition

Chaque capsule contient du chlorhydrate d'atomoxétine équivalant à 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ou 100 mg d'atomoxétine. Les capsules contiennent aussi de l'amidon prégélatinisé et de la diméthicone. Les cupules des capsules contiennent de la gélatine, du laurylsulfate de sodium et d'autres ingrédients inactifs. Elles contiennent aussi un ou plusieurs des colorants suivants : FD&C Bleu Nº1, FD&C Rouge Nº3, D&C Jaune Nº10 et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

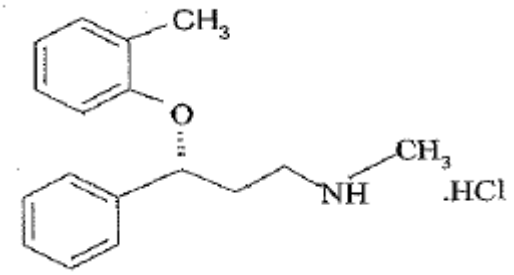
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'atomoxétine

Nom chimique : Chlorhydrate, de benzène propanamine (γR)-N-Méthyl-γ-(2-méthylphenoxy)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$
291,82

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'atomoxétine est une poudre crystaline blanche ou presque blanche, dont la solubilité dans l'eau est de 22.5 mg/mL. Le chlorhydrate d'atomoxétine est l'isomère *R*(-), d'après une analyse diffractométrique.

pH : 4,95(solution aqueuse à 1 %)

pKa : 9.04

Point de fusion : 167.4 – 168.7 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études Comparative de Biodisponibilité

Une étude randomisée, ouverte, croisée, à dose unique sur la biodisponibilité comparative de PRO-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) 60 mg en capsules vs. STRATTERA® (Eli Lilly and Company U.S.A.) 60 mg en capsules, a été menée chez 40 volontaires adultes sains sans nourriture.

Atomoxétine (1 x 60 mg Chlrohydrate d'atomoxétine) À partir de données mesurées **Non corrigées pour la teneur** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test* PRO-ATOMOXETINE**	**Reference† STRATTERA®**	**Rapport des moyennes géométriques**	**Intervalle de confiance 90%**
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3010.94 4324.02 (129.38)	3003.60 4153.07 (120.89)	100.21%	94.67% to 106.06%
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	3045.02 4420.45 (133.13)	3045.47 4239.39 (123.19)	99.95%	94.43% to 105.80%
C_{max} (ng/mL)	552.03 584.23 (34.66)	540.03 566.63 (31.45)	101.98%	94.60% to 109.94%
T_{max}ϵ (h)	1.29 (74.96)	1.44 (80.79)		
$T_{½\ el}$ϵ (h)	4.58 (102.44)	4.96 (93.05)		

* PRO-ATOMOXETINE, fabriqué pour Pro Doc Ltée.
† Strattera®, Eli Lilly and Company, U.S.A, acheté aux U.S.A.
ϵ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (%CV) seulement

Une étude randomisée, à double insu, croisée, à dose unique sur la biodisponibilité comparative de PRO-ATOMOXETINE (chlorhydrate d'atomoxétine) 18 mg en capsules vs. STRATTERA® (Eli Lilly and Canada Inc.) 18 mg en capsules, a été menée chez 40 volontaires adultes sains sans nourriture.

Atomoxétine (1 x 18 mg Chlrohydrate d'atomoxétine) À partir de données mesurées **Non corrigées pour la teneur** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test*** **PRO-ATOMOXETINE**	**Reference†** **STRATTERA®**	**Rapport des moyennes géométriques**	**Intervalle de confiance 90%**
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	936.11 1702.63 (151.45)	926.18 1679.90 (148.23)	101.07%	96.31% to 106.07%
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	962.61 1759.72 (153.21)	952.28 1732.45 (149.50)	101.08%	96.50% to 105.89%
C_{max} (ng/mL)	190.26 202.31 (36.16)	196.61 207.98 (33.34)	96.77%	90.08% to 103.95%
T_{max}[ϵ] (h)	1.57 (108.86)	1.18 (122.78)		
$T_{½\ el}$[ϵ] (h)	4.82 (112.56)	4.83 (110.95)		

***** PRO-ATOMOXETINE, fabriqué pour Pro Doc Ltée.
† Strattera®, Eli Lilly Canada Inc., Canada, acheté au Canada
ϵ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (%CV) seulement

Études Contrôlées

L'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate d'atomoxétine dans le traitement du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes (tableau 12) répondant aux critères de la 4e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) ont été établies par 6 études randomisées, 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 menées chez des enfants et des adolescents en milieu scolaire et chez des adultes (tableau 12). L'efficacité et l'innocuité ont été évaluées chez des patients présentant également des tics (enfants) et des troubles anxieux (enfants et adultes). L'efficacité en soirée a aussi été évaluée avec une dose uniquotidienne (enfants et adultes).

L'efficacité du chlorhydrate d'atomoxétine à long terme a été démontrée par une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, de 18 mois, sur la prévention d'une rechute. Trop peu de patients ont terminé cette étude pour qu'elle permette d'évaluer adéquatement l'innocuité à long terme de l'atomoxétine.

L'innocuité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine a été démontrée au cours d'essais cliniques ouverts et à double insu menés auprès de 5 382 enfants et adolescent et 525 adultes atteints de TDAH. Durant ces essais cliniques, 1 625 enfants ou adolescents ont été traités pendant plus de 1 an et 2 529 pendant plus de 6 mois.

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

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 12 : Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques selon des indications précises

No de l'étude	Plan de l'étude	Posologie d'atomoxétine et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (écart)	Sexe
Études randomisées, à double insu, chez des enfants et des adolescents					
HFBD	Étude contrôlée par placebo, à groupes parallèles, de courte durée	2 doses par jour, max. 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. 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 détermination de la dose, de courte durée	2 doses fixes par jour; 0,5, 1,2, ou 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

No de l'étude	Plan de l'étude	Posologie d'atomoxétine et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (écart)	Sexe
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
LYAS[1]	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 comorbide.	2 doses par jour, max. 1,8 mg/kg/jour; environ 12 semaines.	n = 176	12,0 ans (8–18)	M = 114 F = 62
Études randomisées, à double insu, chez des adultes					
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 adultes atteints du TDAH et d'anxiété sociale comorbide.	2 doses par jour, max. 100 mg/jour; environ 16 semaines.	n = 442	38,0 ans (18–65)	M = 237 F = 205

[1], [2] et [3] : ***Mode d'action et pharmacologie clinique, Populations et situations particulières, Patients ayant une 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 ») dans toutes les études sauf l'étude LYAW, dans laquelle la version pour enseignant a été utilisée. Les deux versions de cette échelle sont bien validées et contiennent 18 items 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.

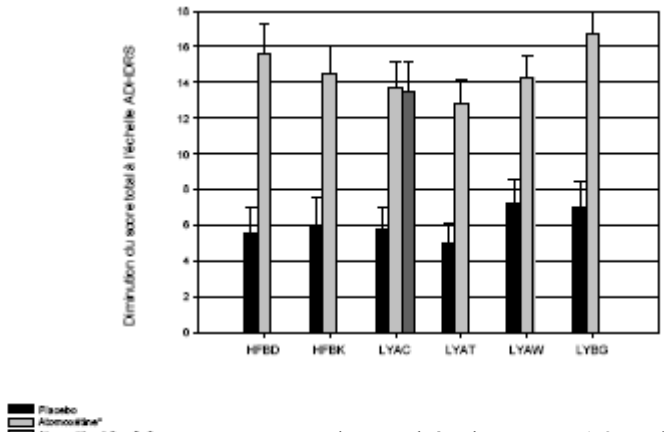
Adultes : Pour les études menées auprès d'adultes, la principale mesure de résultat était l'échelle validée CAARS (« Conners' Adult ADHD Rating Scale »), qui contient 18 items correspondant exactement aux critères symptomatiques du DSM-IV. Cet instrument est administré par un chercheur, qui base la détermination 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, ce qui correspond à la posologie pédiatrique pour un adulte de 70 kg dont la dose a été ajustée en fonction du poids.

Résultats des 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 randomisées, 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 à l'échelle ADHDRS entre le début et la fin de l'étude



* Dans l'étude LYAC, 1,2 mg/kg/jour. Dans les autres études, la dose finale moyenne se situait entre 1,2 et 1,6 mg/kg/jour.
$p \leq 0,001$ dans toutes les études

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 la principale mesure de résultat. 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 qualité de vie et de 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.

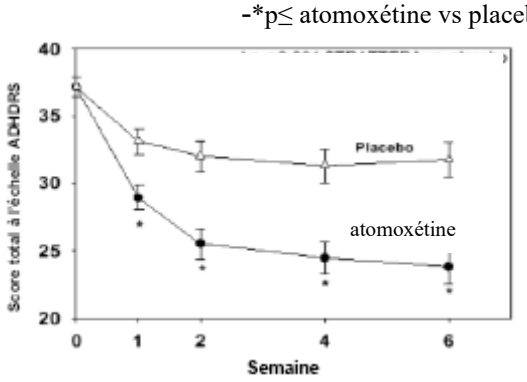


Figure 2 : Administration du chlorhydrate d'atomoxétine une fois par jour.

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. Des patients qui avaient répondu à un traitement ouvert par le chlorhydrate d'atomoxétine d'une durée approximative de 3 mois (n = 416) ont été randomisés 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 le chlorhydrate d'atomoxétine (n = 163) au terme de 12 mois de

traitement ont été randomisés de nouveau, à double insu, pour recevoir un placebo (n = 82), ou poursuivre leur traitement par le chlorhydrate d'atomoxétine (n = 81) à la même dose pendant 6 mois de plus. Les résultats de cette étude semblent indiquer que le chlorhydrate d'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 son innocuité à long terme.

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'innocuité à long terme du chlorhydrate d'atomoxétine a été démontrée au cours d'essais cliniques ouverts, à double insu menés auprès de 5382 enfants ou adolescents. Durant ces essais cliniques sur le TDAH, 1625 enfants et adolescents ont été traités pendant plus de 1 an et 2529 ont été traités pendant plus de 6 mois. Lors de ces essais, le chlorhydrate d'atomoxétine s'est révélé sûr et bien toléré, n'entraînant à long terme que des effets faibles, voire inexistants, 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, randomisée, 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 du stimulant et de 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 un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT comparativement au 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 (N = 536) 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.

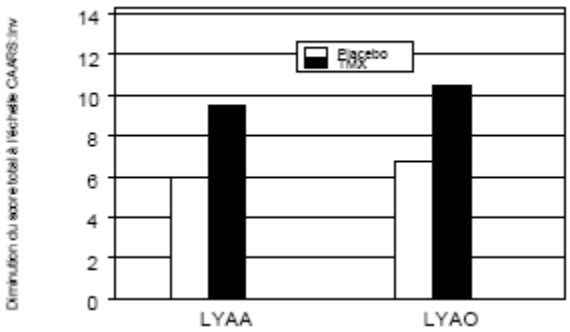


Figure 3 : Variation moyenne du score total à l'échelle CAARS entre le début et la fin des études randomisées, contrôlées par placebo, à double insu, menées auprès d'adultes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie reliée 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*-déméthylatomoxétine 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 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 dans le péritoine 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 occasionné une 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 reliée 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-déméthylatomoxétine ont une affinité de liaison relativement faible pour les récepteurs adrénergiques, muscariniques, histaminergiques, GABAergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques de même que pour de nombreux autres canaux ioniques et sites récepteurs. 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 concordaient uniquement avec des effets sur le système nerveux central (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 ni de la fonction immunitaire chez des 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 mcM. 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 que le blocage du canal HERG *in vitro* est peu susceptible de signifier une augmentation des risques cardiovasculaires par l'atomoxétine.

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 $QTc_{(F)}$ (intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia) 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 $QTc_{(F)}$ moyen après l'administration des doses d'atomoxétine par comparaison avec le placebo. Aucun changement statistiquement significatif de l'intervalle $QTc_{(F)}$ 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 $QTc_{(F)}$ 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 msec à la posologie de 60 mg 2 fois par jour, quand l'intervalle moyen était de 417,2 msec. À la posologie de 75 mg 2 fois par jour, l'allongement moyen le plus marqué était de 15 msec et l'intervalle moyen, de 414,9 msec. Ces posologies correspondent respectivement à 1,4-2,24 mg/kg/jour et à 1,75-2,8 mg/kg/jour.

Les ECG initiaux obtenus durant la période de sélection des sujets pédiatriques des essais cliniques de 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 131/3902 cas (3,4 %) de QTc(B) > 450 msec et 5/3902 cas (0,1 %) de QTc(B) > 500 msec. En utilisant une formule de correction basée sur les données des ECG initiaux (privilégiée par la plupart des organismes de réglementation), on a relevé 32/3902 cas (0,8 %) de QTc(D) > 450 msec et 5/3902 cas (0,1 %) de QTc(D) > 500 msec. D'après une méta-analyse des données des ECG 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 QTc(D) entre le début et la fin des essais (n = 3127 patients), ni entre la dose prescrite d'atomoxétine et les changements du QTc(D) entre le début de l'étude et le moment d'exposition maximale prévue (n = 2084 patients, y compris 151 ML). Chez les sujets d'essais cliniques dont on connaît les concentrations plasmatiques, aucune relation n'a été constatée entre le changement du QTc(D) par rapport au départ et la concentration plasmatique d'atomoxétine au moment où l'exposition à l'atomoxétine était maximale (n = 728 patients, y compris 83 ML).

Dans l'ensemble, les données n'évoquent pas une 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 l'activité métabolique 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 le risque d'effets indésirables cardiaques.

Pharmacocinétique

L'atomoxétine était bien absorbée après son administration orale à des souris, à des rats et à des chiens 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 dans toutes les espèces étudiées. Les principales voies de biotransformation sont une hydroxylation du noyau aromatique, une hydroxylation benzylique/aliphatique et une *N*-déméthylation. Par la suite, la *O*-glucuronoconjugaison 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*-déméthylatomoxétine et la 4-hydroxyatomoxétine, ont augmenté avec la dose pour chaque espèce. En général, l'accumulation d'atomoxétine était minime avec des doses répétées, probablement en raison de son élimination relativement rapide pour 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 un 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-déméthylatomoxétine aux protéines plasmatiques était élevé pour toutes les espèces étudiées y compris l'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 ou ses métabolites ont traversé la barrière placentaire et produit 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 pour toutes les espèces étudiées. Une faible excrétion fécale semble être due à une élimination biliaire. Très peu d'atomoxétine inchangée a été excrétée, ce qui révèle qu'une élimination rénale ou biliaire directe de l'atomoxétine n'est qu'une voie d'élimination générale mineure.

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 ≥ 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 une mydriase et une réduction du réflexe pupillaire à la lumière, 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/m^2. 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 ≥ 14 mg/kg/jour. Aucun effet hépatique n'a été constaté chez le chien. Une mydriase, une réduction du réflexe pupillaire à la lumière, des vomissements et des tremblements ont été observés chez le chien, et ces effets étaient minimes chez les chiens adultes recevant ≤ 8 mg/kg/jour. Des signes cliniques semblables ont été observés chez de jeunes chiens (âgés de 8 semaines) recevant oralement de l'atomoxétine pendant 1 mois.

Des études de toxicité visaient à évaluer les effets de l'atomoxétine sur la croissance, le développement neurocomportemental et sexuel, et la performance de reproduction chez des rats traités à partir de plusieurs jours après leur naissance et 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 oralement du chlorhydrate d'atomoxétine dès l'âge de 10 jours jusqu'à l'âge adulte, à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg, soit environ 7 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant, en mg/m^2. Aucun effet n'a été noté sur l'anatomie ni la morphologie des organes reproducteurs des mâles et des femelles. Il y a eu un léger retard, en fonction de la dose, de l'ouverture du vagin et de la séparation préputiale (de 1 à 3 jours comparativement aux témoins), 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. Il y a eu de légères baisses du nombre de spermatozoïdes contenus dans l'épididyme, mais aucun effet sur la fertilité n'a été constaté. Les rats des deux sexes n'ont présenté aucun effet sur les paramètres d'accouplement ou de fertilité, sur l'implantation ou la viabilité des embryons, ni sur les résultats des tests d'apprentissage et de mémoire. La portée clinique de ces résultats est inconnue.

Carcinogénicité

Le chlorhydrate d'atomoxétine ne s'est pas révélé cancérogène chez des rats et des souris qui ont reçu dans leur nourriture, pendant 2 ans, des doses moyennes pondérées dans le temps allant jusqu'à 47 et 458 mg/kg/jour respectivement. La plus forte dose administrée à des rats est à peu près 8 et 5 fois plus élevée que la dose humaine maximale chez l'enfant et l'adulte respectivement, en mg/m^2. À cette dose, les taux plasmatiques (SSC) d'atomoxétine chez le rat atteindraient 1,8 fois (métaboliseurs rapides) ou 0,2 fois (métaboliseurs lents) ceux d'humains recevant la dose humaine maximale. La dose la plus élevée administrée aux souris atteint à peu près 39 et 26 fois la dose humaine maximale pour les enfants et les adultes respectivement, en mg/m^2.

Mutagénicité

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 d'Ames), un test du lymphome de souris *in vitro*, un test d'aberrations chromosomiques sur cellules d'ovaire de hamster chinois, un test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris. On a cependant constaté une légère augmentation du pourcentage de cellules

d'ovaire de hamster chinois présentant des chromosomes à quatre brins, ce qui évoque une endoréduplication (aberration numérique).

Le chlorhydrate de N-déméthylatomoxétine 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.

Tératogénicité
Aucun signe de tératogénicité du médicament ou de retard de développement fœtal n'a été constaté chez des lapins et des rats recevant du chlorhydrate d'atomoxétine pendant toute l'organogenèse à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour (au moins 20 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'enfant et 13 fois celle chez l'adulte, en mg/m^2). Dans l'étude de fertilité du rat, une réduction du poids et de la survie des petits a été constatée, surtout durant la première semaine suivant la mise bas, après que les mères aient reçu de l'atomoxétine dans leur nourriture à des doses moyennes pondérées dans le temps de 23 mg/kg/jour ou plus. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les ratons survivants.

Le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas modifié la fertilité de rats qui ont reçu à compter de l'âge de 10 jours et jusqu'à l'âge adulte des doses orales allant jusqu'à 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/m^2). De plus, aucun signe d'altération de la fertilité n'a été constaté au cours de deux études de fertilité 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/m^2).

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

Altération de la fertilité
Le chlorhydrate d'atomoxétine n'a pas altéré la fertilité 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 les rats
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 fertilité 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 15e jour (mâles recevant 10 et 50 mg/kg et femelles recevant 50 mg/kg) et le 30e jour (femelles recevant 50 mg/kg), mais pas le 60e 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 chez les humains 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. Eli Lilly Canada Inc. Strattera Monographie de produit (capsules d'atomoxétine), numéro de contrôle; 184870, Date de révision: 1 octobre 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

[Pr]PRO-ATOMOXETINE
(capsules d'atomoxétine)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage de PRO-ATOMOXETINE :
PRO-ATOMOXETINE est un médicament administré une ou deux fois par jour 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. PRO-ATOMOXETINE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

PRO-ATOMOXETINE est un élément de votre traitement du TDAH, susceptible de comprendre d'autres mesures (de nature psychologique, éducative ou sociale). Une autre thérapie pourrait aussi être recommandée par votre médecin.

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

PRO-ATOMOXETINE agit différemment des autres médicaments employés pour traiter le TDAH. PRO-ATOMOXETINE n'est pas un stimulant et ne cause pas de dépendance.

Nature du TDAH :
Le TDAH se caractérise par 3 principaux types de symptômes : inattention, hyperactivité et impulsivité. Ne pas prêter attention, faire des fautes d'étourderie, ne pas écouter, ne pas terminer ses tâches, ne pas suivre des directives et se laisser facilement distraire sont des symptômes d'inattention. Se tortiller, trop parler, courir partout quand c'est inapproprié et interrompre les autres sont des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité. Certains patients ont plus de symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, tandis que d'autres ont plus de symptômes d'inattention. Certains patients ont les 3 types de symptômes.

Chez l'adulte, le TDAH peut se manifester par les symptômes suivants : manque d'organisation, difficulté à commencer des tâches, gestes impulsifs, rêvasserie, somnolence diurne, lenteur du traitement de l'information, difficulté d'apprentissage, irritabilité, manque de motivation, hypersensibilité à la critique, tendance à oublier, manque d'estime de soi et efforts excessifs pour maintenir une certaine organisation. Les symptômes ressentis par les adultes qui ont surtout des problèmes d'attention mais qui ne sont pas hyperactifs sont appelés couramment trouble déficitaire de l'attention (TDA).

De nombreuses personnes présentent ces symptômes de temps à autre, mais les personnes atteintes de TDAH les ont presque tout le temps. Les symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois pour que le diagnostic soit posé. 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 PRO-ATOMOXETINE si :
- vous prenez ou avez pris récemment un antidépresseur appelé un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), par exemple phénelzine) ou tranylcypromine;
- vous avez un glaucome à angle fermé (maladie des yeux);
- vous êtes allergique à l'atomoxétine ou à tout autre ingrédient de PRO-ATOMOXETINE;
- vous avez une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- vous avez une hypertension artérielle modérée à sévère;
- vous avez une artériosclérose avancée (durcissement des artères);
- vous avez une hyperthyroïdie non maîtrisée (hyperactivité de la glande thyroïde).
- vous avez une tumeur de la glande surrénale (phéochromocytome).

L'ingrédient médicinal est :
Atomoxétine

Les ingrédients non médicinaux sont :
Les capsules contiennent de l'amidon prégélatinisé et de la diméthicone. Les enveloppes des capsules contiennent de la gélatine, du laurylsulfate de sodium et l'un ou plusieurs des colorants suivants : FD&C Bleu N°1, FD&C Rouge N°3, D&C Jaune N°10, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :
Les capsules de PRO-ATOMOXETINE contiennent 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ou 100 mg d'atomoxétine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les manifestations suivantes ont été associées à l'utilisation de chlorhydrate d'atomoxétine et des agents stimulants :

1. **Pensées ou actions suicidaires chez des enfants et des adolescents**

Certains enfants et adolescents peuvent courir plus de risque d'avoir des pensées ou des actions suicidaires.
Informez le médecin de votre enfant ou adolescent si celui-ci (ou s'il y a des antécédents familiaux) présente les affections

suivantes :
- un trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif)
- des pensées ou des actions suicidaires avant de commencer à prendre PRO-ATOMOXETINE.

Les risques de pensées et d'actions suicidaires sont plus élevés :
- au début du traitement par PRO-ATOMOXETINE
- au moment de l'ajustement de la dose.

Prévenez les pensées et les actions suicidaires chez votre enfant ou adolescent en :
- étant attentif aux humeurs, comportements, pensées et sentiments de votre enfant ou adolescent pendant son traitement par PRO-ATOMOXETINE;
- vous rendant à toutes les visites de suivi prévues avec le médecin de votre enfant ou adolescent.

Surveillez les signes suivants chez votre enfant ou adolescent pendant le traitement par PRO-ATOMOXETINE :
- anxiété
- agitation
- crises de panique
- trouble du sommeil
- irritabilité
- hostilité
- agressivité
- impulsivité
- nervosité
- manie
- dépression
- pensées suicidaires.

Téléphonez immédiatement au médecin si votre enfant ou adolescent a l'un des signes ci-dessus, surtout s'ils apparaissent pour la première fois, sont soudains ou sévères. Il pourrait être nécessaire de surveiller votre enfant ou adolescent de prêt pour des idées ou actions suicidaires ou être nécessaire de changer son médicament.

2. <u>Lésion hépatique sévère</u>

Téléphonez immédiatement au médecin si vous ou votre enfant présentez les signes suivants de troubles hépatiques :
- démangeaison
- douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen
- urines foncées
- peau et yeux jaunes
- symptôme de type grippal inexpliqué

3. <u>Problèmes cardiaques :</u>
- **Mort subite chez des patients ayant des troubles cardiaques ou des anomalies cardiaques ainsi que chez des patients sans maladie cardiaque préexistante**
- **Accidents vasculaires cérébraux et crise cardiaque chez les adultes**
- **Augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque**

Indiquez au médecin si vous ou votre enfant avez un problème cardiaque, une anomalie cardiaque, une hypertension, ou des antécédents familiaux de ces problèmes. Il est possible que votre médecin veuille vous examiner attentivement, vous ou votre enfant, afin de déceler tout problème cardiaque avant d'instaurer un traitement par PRO-ATOMOXETINE.

Il pourrait également vérifier régulièrement votre tension artérielle ou votre rythme cardiaque, ou ceux de votre enfant durant le traitement par PRO-ATOMOXETINE.

Téléphonez immédiatement à votre médecin si vous ou votre enfant présentez des signes de problèmes cardiaques comme une douleur à la poitrine, une fréquence cardiaque irrégulière, des palpitations, un essoufflement, des étourdissements ou un évanouissement pendant le traitement par PRO-ATOMOXETINE.

4. <u>Nouveaux troubles mentaux (psychiatriques) chez les enfants et les adolescents :</u>
- apparition de symptômes psychotiques (comme entendre des voix, croire à des choses qui ne sont pas vraies ou qui sont suspectes) ou de symptômes de manie.

Téléphonez immédiatement au médecin si votre enfant ou adolescent présente de nouveaux symptômes mentaux. Le traitement par PRO-ATOMOXETINE peut être arrêté.

AVANT de prendre PRO-ATOMOXETINE, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou votre enfant :
- avez ou avez déjà eu des pensées ou des actions suicidaires;
- êtes atteints d'anomalies cardiaques structurelles;
- êtes atteint du syndrome du QT long congénital ou acquis ou présentez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT;
- présentez des troubles mentaux, y compris psychose, manie, trouble bipolaire ou dépression;
- avez présenté des crises convulsives (convulsions, épilepsie) ou des EEG anormaux (électroencéphalogrammes);
- avez ou avez déjà eu un trouble des vaisseaux sanguins du cerveau (par ex., anévrisme, accident vasculaire cérébral, angéite);
- 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 maintenant ou avez déjà eu des problèmes de foie, car vous pourriez devoir prendre une dose plus faible;
- faites une légère hypertension, car PRO-ATOMOXETINE peut augmenter la pression artérielle;
- avez des problèmes cardiaques ou des battements cardiaques irréguliers, car PRO-ATOMOXETINE peut augmenter la fréquence cardiaque (pouls);
- pression artérielle est basse, car PRO-ATOMOXETINE peut causer des étourdissements ou un évanouissement quand la pression artérielle est basse;
- allaitez, êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- avez des problèmes de circulation dans les doigts et les

orteils, y compris des engourdissements; si vous avez des sensations de froid ou ressentez de la douleur (phénomène de Raynaud).

Tant que vous ne saurez pas comment vous réagissez à PRO-ATOMOXETINE, ne conduisez pas un véhicule et ne faites pas fonctionner une machine dangereuse.

Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel. Ne laissez personne d'autre prendre PRO-ATOMOXETINE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous ou votre enfant prenez ou prévoyez prendre, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les suppléments alimentaires et les plantes médicinales. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre PRO-ATOMOXETINE avec vos autres médicaments. Informez également votre médecin s'il y a eu des changements quant à la dose de vos autres médicaments.

Certains médicaments peuvent changer la façon dont le corps réagit à PRO-ATOMOXETINE. Parmi ces médicaments se trouvent des antidépresseurs, comme la paroxétine et la fluoxétine et d'autres médicaments (comme la quinidine).

Médicaments pouvant interagir avec PRO-ATOMOXETINE

- Antidépresseurs : Votre médecin devra peut-être changer votre dose de PRO-ATOMOXETINE si vous le prenez avec de la paroxétine, de la fluoxétine ou certains autres médicaments, comme la quinidine.

  Vous ne devez pas prendre PRO-ATOMOXETINE si vous prenez de la désipramine.

- Médicaments contre l'asthme : PRO-ATOMOXETINE peut changer la façon dont le corps réagit à l'administration orale, intraveineuse ou 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 PRO-ATOMOXETINE.

- Antihypertenseurs : Utilisez PRO-ATOMOXETINE avec précaution si vous prenez des médicaments pour l'hypertension. Parlez à votre médecin avant de prendre PRO-ATOMOXETINE si vous prenez ce type de médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE PRO-ATOMOXETINE

Dose habituelle :
Prenez PRO-ATOMOXETINE exactement comme votre médecin vous l'a dit. Il est très important de ne pas dépasser la dose de PRO-ATOMOXETINE prescrite par votre médecin.

Votre médecin peut vous dire de prendre PRO-ATOMOXETINE une fois par jour ou deux fois par jour (le matin et en fin d'après-midi ou en début de soirée). Pour vous aider à vous souvenir de prendre PRO-ATOMOXETINE, vous pourriez le prendre à la même heure tous les jours.

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

PRO-ATOMOXETINE peut être pris avec ou sans nourriture.

N'ouvrez pas les capsules de PRO-ATOMOXETINE. Toutefois, si les capsules sont ouvertes accidentellement ou brisées, évitez le contact avec la poudre et lavez tout résidu de poudre libre avec de l'eau dès que possible. En cas de contact avec les yeux, rincez-les immédiatement avec de l'eau et communiquez avec votre médecin.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la le plus tôt possible, mais ne prenez pas plus que votre dose quotidienne totale au cours d'une période de 24 heures.

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 avez des effets indésirables, comme l'estomac dérangé, des nausées, de la somnolence ou de la fatigue, votre médecin vous demandera peut-être de prendre PRO-ATOMOXETINE deux fois par jour avec des repas ou le soir. La plupart des effets indésirables disparaissent après quelques semaines.

Voici une liste des effets indésirables fréquents signalés dans les essais cliniques sur le chlorhydrate d'atomoxétine :

Chez les adolescents et les enfants de plus de 6 ans :
- troubles d'estomac
- diminution de l'appétit
- nausées ou vomissements
- étourdissements
- fatigue
- constipation
- hypotension
- perte de poids, surtout dans les premières semaines

Chez les adultes :
- constipation
- bouche sèche
- nausées
- diminution de l'appétit

- étourdissements
- difficulté à dormir
- effets indésirables sexuels
- difficulté à uriner
- crampes menstruelles
- battements du cœur rapides ou irréguliers
- fatigue

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET DIRECTIVES

Symptôme ou effet		Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement des soins d'urgence
		Dans les cas graves	Dans tous les cas	
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, peau ou yeux de couleur jaunâtre, partie supérieure droite de l'abdomen douloureuse au toucher ou symptômes de type grippal		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET DIRECTIVES

Symptôme ou effet		Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement des soins d'urgence
		Dans les cas graves	Dans tous les cas	
	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, sensations de froid ou engourdissement		✓	
Unknown	**Ralentissement de la croissance chez les enfants** (taille et poids)		✓	
	Nouveaux symptômes maniaques : manie (se sentir anormalement excité, hyperactif ou perdre toute inhibition)		✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

PRO-ATOMOXETINE doit être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Protéger de l'humidité. Garder la bouteille hermétiquement fermée. Les capsules ne devraient pas être enlevées des bouteilles avant d'être utilisées.

Gardez tous les médicaments, y compris PRO-ATOMOXETINE, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

.----------

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa (Ontario) K1A 0K9

  Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en contactant Pro Doc Ltée., au : 1 (800) 361-8559, www.prodoc.qc.ca or info@prodoc.qc.ca

Ce feuillet a été rédigé par Pro Doc Ltée.

Date de révision : 13 juillet 2026