

## INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE UMANO

FIXATOM 40 mg capsule

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

Ogni capsula contiene 45,71 mg di atomoxetina cloridrato, equivalenti a 40 mg di atomoxetina.

Eccipienti:

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule

Le capsule di FIXATOM 40 mg si presentano come una polvere bianca all'interno di corpi e cappucci di colore blu opaco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

FIXATOM è indicato per il trattamento del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) nei bambini dai 6 anni in su e come parte di un programma di trattamento più completo negli adolescenti e negli adulti. Il trattamento per l'ADHD deve essere iniziato da un medico specialista, come un pediatra, uno psichiatra infantile o uno psichiatra. La diagnosi deve essere formulata secondo i criteri del DSM-IV o le linee guida dell'ICD.

Negli adulti, la presenza di sintomi di ADHD infantile deve essere confermata. La collaborazione con l'ambiente sociale del paziente può essere utile. FIXATOM non deve essere iniziato nei casi in cui questi sintomi non siano chiari. La diagnosi non può essere formulata esclusivamente sulla base della presenza di uno o più sintomi di ADHD. Per la diagnosi, i pazienti devono presentare almeno un ADHD moderato, insieme a una compromissione funzionale moderata o più grave, che influisca sulla loro vita in due o più contesti (ad esempio, sociale, scolastico e/o lavorativo), sulla base di valutazioni cliniche.

L'atomoxetina non ha proprietà antidepressive ed è indicata solo per il trattamento dell'ADHD.

Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo prodotto:

Un programma di trattamento completo include in genere misure psicologiche, educative e sociali e mira a stabilizzare i pazienti con una sindrome comportamentale caratterizzata da sintomi quali scarsa capacità di attenzione, distraibilità, labilità emotiva, impulsività, iperattività da moderata a grave, segni neurologici lievi e EEG anormale. La capacità di apprendimento può essere compromessa o meno.

Il trattamento farmacologico non è indicato in tutti i pazienti affetti da questa sindrome. La decisione di utilizzare il farmaco deve essere presa dopo una valutazione completa della gravità dei sintomi del paziente, della disabilità correlata all'età e della persistenza dei sintomi.

#### 4.2. Dosaggio e somministrazione

#### Dosaggio:

Dosaggio per bambini dai 6 anni in su e adolescenti di peso fino a 70 kg:

La dose iniziale di FİXATOM è di circa 0,5 mg/kg al giorno. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di passare a una dose più elevata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. La dose di mantenimento raccomandata è di circa 1,2 mg/kg al giorno (a seconda del peso del paziente e delle dosi unitarie di atomoxetina disponibili). Dosi superiori a 1,2 mg/kg al giorno non hanno mostrato benefici aggiuntivi. La sicurezza di dosi singole superiori a 1,8 mg/kg al giorno e di dosi giornaliere totali superiori a 1,8 mg/kg al giorno non è stata valutata sistematicamente. In alcuni casi, può essere appropriato proseguire il trattamento in età adulta.

Dosaggio per bambini di età pari o superiore a 6 anni e adolescenti di peso superiore a 70 kg:

Fixatom deve essere iniziato con una dose giornaliera totale di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di passare a una dose più elevata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. La dose giornaliera di mantenimento raccomandata è di 80 mg. Dosi superiori a 80 mg non hanno mostrato benefici aggiuntivi. La dose giornaliera totale massima raccomandata è di 100 mg. La sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg al giorno e di dosi giornaliere totali superiori a 150 mg non è stata valutata sistematicamente.

#### Adulti:

Fixatom deve essere iniziato con una dose giornaliera totale di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di passare a una dose più elevata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. La dose di mantenimento raccomandata è di 80-100 mg. La dose giornaliera totale massima raccomandata è di 100 mg. La sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg e di dosi giornaliere totali superiori a 150 mg non è stata valutata sistematicamente.

#### Frequenza e durata della somministrazione:

Fixatom può essere assunto in dose singola al mattino, con o senza cibo. I pazienti che non raggiungono una risposta clinica (tollerabilità [ad es. nausea o sonnolenza] o efficacia) con una singola dose giornaliera di Fixatom possono assumere la dose in dosi equamente suddivise due volte al giorno, al mattino, nel tardo pomeriggio o nelle prime ore della sera.

#### Dosaggio:

Per uso orale. Fixatom può essere assunto con o senza cibo.

#### Informazioni aggiuntive per l'uso sicuro del farmaco:

##### Monitoraggio pre-trattamento:

Prima della prescrizione, è necessario raccogliere un'anamnesi medica appropriata ed effettuare una valutazione iniziale dello stato cardiovascolare del paziente, inclusi pressione arteriosa e frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Monitoraggio durante il trattamento:

Lo stato cardiovascolare deve essere monitorato e registrato regolarmente misurando la pressione arteriosa e il polso dopo ogni aggiustamento della dose e almeno ogni 6 mesi. Si raccomanda l'uso di un grafico dei percentili di crescita per i pazienti pediatrici. È necessario seguire le attuali linee guida di riferimento per l'ipertensione negli adulti (vedere paragrafo 4.4).

##### Interruzione del trattamento:

Non sono stati identificati sintomi da sospensione significativi nel programma di studio. In caso di una reazione avversa significativa, l'atomoxetina può essere interrotta bruscamente; in caso contrario, il farmaco può essere interrotto riducendo la dose a un intervallo di tempo appropriato.

Il trattamento con FIXATOM non deve essere necessariamente a tempo indeterminato. Il trattamento deve essere rivalutato dopo più di un anno, in particolare nei pazienti stabili e che rispondono adeguatamente.

Informazioni aggiuntive relative a popolazioni speciali:

Compromissione epatica:

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh), la dose iniziale e quella da raggiungere devono essere ridotte al 50% della dose abituale. Nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh), la dose iniziale e quella da raggiungere devono essere ridotte al 25% della dose abituale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale:

L'esposizione sistemica all'atomoxetina è risultata maggiore nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale rispetto ai soggetti sani (un aumento di circa il 65%), ma non è stata osservata alcuna differenza quando l'esposizione è stata corretta per la dose in mg/kg. Pertanto, FIXATOM può essere somministrato utilizzando il consueto regime posologico nei pazienti con ADHD con malattia renale allo stadio terminale o compromissione renale più lieve. L'atomoxetina può aumentare la gravità dell'ipertensione nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Circa il 7% dei caucasici presenta un genotipo che determina una disfunzione dell'enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) (definiti metabolizzatori lenti CYP2D6). I pazienti con questo genotipo presentano un'esposizione all'atomoxetina notevolmente maggiore rispetto ai pazienti con un enzima funzionante. Pertanto, i metabolizzatori lenti presentano un rischio maggiore di effetti avversi (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). Per i pazienti con un genotipo noto di metabolizzatore lento, si deve considerare una dose iniziale più bassa e una titolazione più lenta.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di atomoxetina nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Pertanto, FIXATOM non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione geriatrica:

L'uso di atomoxetina in pazienti di età superiore a 65 anni non è stato valutato sistematicamente.

#### 4.3 Controindicazioni

Atomoxicam è controindicato nei soggetti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atomoxicam non deve essere usato in associazione con inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) o per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO. La terapia con IMAO non deve essere iniziata per 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con atomoxetina.

Atomoxetina non deve essere utilizzata in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, poiché l'uso di atomoxetina è stato associato a un'aumentata incidenza di midriasi negli studi clinici.

L'atomoxetina è controindicata nei pazienti con malattia cardiovascolare sintomatica, ipertensione moderata o grave e nei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari o cerebrovascolari la cui condizione

potrebbe essere clinicamente significativamente aggravata da un aumento della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4). Gravi disturbi cardiovascolari possono includere ipertensione grave, insufficienza cardiaca, arteriopatia occlusive, angina, cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, cardiomiopatie, infarto del miocardio, aritmie potenzialmente letali e canalopatie (disturbi dovuti a disfunzione dei canali ionici). Gravi disturbi cerebrovascolari possono includere aneurisma cerebrale o ictus.

Sono state segnalate reazioni gravi, talvolta fatali (tra cui ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibili rapide alterazioni dei segni vitali e agitazione estrema che evolve in delirio e coma) quando il farmaco è stato utilizzato in combinazione con un IMAO e altri farmaci che influenzano le concentrazioni cerebrali di monoamine. Alcuni casi hanno mostrato sintomi simili alla sindrome neurolettica maligna. Queste reazioni si sono verificate quando questi farmaci sono stati somministrati contemporaneamente o di recente.

Il warfarin atomoxetale non deve essere usato in pazienti con feocromocitoma o con una storia di feocromocitoma (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Comportamento suicidario

Comportamento suicidario (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) è stato segnalato in pazienti trattati con atomoxetina. Negli studi clinici in doppio cieco, sebbene i comportamenti suicidari fossero rari nei pazienti trattati con atomoxetina, sono stati osservati più frequentemente nei bambini e negli adolescenti trattati con atomoxetina rispetto al placebo. Negli studi clinici in doppio cieco negli adulti, non vi è stata alcuna differenza nella frequenza del comportamento suicidario tra placebo e atomoxetina. I pazienti trattati per ADHD devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza o il peggioramento del comportamento suicidario.

##### Morte improvvisa e anomalie cardiache strutturali preesistenti

Sono state segnalate morti improvvise in pazienti con anomalie cardiache strutturali che ricevevano atomoxetina alle dosi usuali. Sebbene alcune gravi anomalie cardiache strutturali comportino da sole un aumento del rischio di morte improvvisa, l'atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con note gravi anomalie cardiache strutturali, previo consulto con un cardiologo.

##### Effetti cardiovascolari

L'atomoxetina può influenzare la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna.

La maggior parte dei pazienti che assumono atomoxetina manifesta un lieve aumento della frequenza cardiaca (media < 10 bpm) e/o della pressione sanguigna (media < 5 mmHg) (vedere paragrafo 4.8).

Tuttavia, i dati degli studi clinici sull'ADHD indicano che i pazienti che assumono atomoxetina (circa l'8-12% dei bambini e degli adolescenti e il 6-10% degli adulti) manifestano alterazioni più frequenti della frequenza cardiaca (20 bpm o superiori) o della pressione arteriosa (15-20 mmHg o superiori). L'analisi di questi dati degli studi clinici ha dimostrato che tali alterazioni persistono o peggiorano in circa il 15-26% dei bambini e degli adolescenti e nel 27-32% degli adulti che manifestano alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante il trattamento con atomoxetina. Le alterazioni a lungo termine della pressione arteriosa possono potenzialmente portare a conseguenze cliniche come l'ipertrofia miocardica. Alla luce di questi risultati, i pazienti in trattamento con atomoxetina devono essere valutati per la presenza di patologie cardiache mediante anamnesi ed

esame obiettivo e, se i risultati iniziali suggeriscono tale patologia o anamnesi, deve essere eseguita una valutazione cardiaca da parte di uno specialista. Si raccomanda di misurare e registrare la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna prima di iniziare e durante il trattamento, dopo ogni aggiustamento della dose e almeno ogni 6 mesi per rilevare aumenti clinicamente significativi. Per i pazienti pediatrici si raccomanda l'uso di un grafico dei percentili di crescita. È necessario seguire le attuali linee guida di riferimento per l'ipertensione negli adulti.

L'atomoxetina non deve essere usata in pazienti con gravi patologie cardiovascolari o cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.3). L'atomoxetina non deve essere usata in pazienti con gravi patologie cardiovascolari che hanno manifestato aumenti clinicamente significativi della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca (ad es. pressione arteriosa 15-20 mmHg o frequenza cardiaca 20 bpm) e le cui condizioni sono destinate a peggiorare (vedere paragrafo 4.3).

L'atomoxetina deve essere usata con cautela in pazienti con patologie preesistenti come ipertensione, tachicardia o patologie cardiovascolari o cerebrovascolari, che possono essere esacerbate dall'aumento della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca.

I pazienti che sviluppano sintomi di patologie cardiache significative, come palpitazioni, dolore toracico da sforzo, sincope inspiegabile, dispnea o altri sintomi durante il trattamento con atomoxetina devono consultare immediatamente un medico. L'atomoxetina deve essere evitata nei pazienti con QT lungo congenito o acquisito o torsioni di punta o con una storia familiare di prolungamento del QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattie cardiovascolari e cerebrovascolari preesistenti o sottostanti devono essere indagate e monitorate prima e durante il trattamento con atomoxetina.

Si raccomanda di misurare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa a tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con atomoxetina, dopo aumenti di dose e periodicamente durante il trattamento, soprattutto durante i primi mesi di trattamento, per rilevare potenziali aumenti clinicamente significativi.

È stata segnalata anche ipotensione ortostatica. L'atomoxetina deve essere usata con cautela in condizioni che predispongono i pazienti all'ipotensione o in qualsiasi situazione associata ad aumenti improvvisi della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa.

#### Effetti cerebrovascolari

I pazienti con ulteriori fattori di rischio per patologie cerebrovascolari (come una storia di malattie cardiovascolari o farmaci concomitanti che aumentano la pressione arteriosa) devono essere valutati per segni e sintomi neurologici a ogni visita dopo l'inizio del trattamento con atomoxetina.

#### Effetti epatici

È stato segnalato molto raramente un danno epatico, manifestato da enzimi epatici elevati e livelli elevati di bilirubina accompagnati da ittero. Sono stati segnalati molto raramente anche danni epatici, inclusa insufficienza epatica acuta. L'uso di atomoxetina deve essere interrotto e non ripreso nei pazienti con ittero o danni epatici rilevati dagli esami di laboratorio.

#### Sintomi psicotici o maniacali

Sintomi psicotici o maniacali emergenti dal trattamento, come allucinazioni, pensieri deliranti, mania o agitazione, possono verificarsi con l'uso di atomoxetina alle dosi usuali in bambini e adolescenti senza una precedente storia di disturbi psicotici o mania. Quando si verificano tali sintomi, si deve

sospettare la presenza di atomoxetina e si deve considerare l'interruzione del trattamento. Non si può escludere la possibilità che l'atomoxetina possa esacerbare sintomi psicotici o maniacali preesistenti.

#### Comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva

Sintomi ostili (principalmente aggressività, comportamento provocatorio e rabbia) sono stati osservati più frequentemente nei bambini, adolescenti e adulti trattati con atomoxetina rispetto al placebo negli studi clinici. La labilità emotiva è stata osservata più frequentemente nei bambini trattati con atomoxetina rispetto al placebo negli studi clinici. I pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza o il peggioramento di comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva.

#### Possibili Eventi Allergici

Sebbene non comuni, reazioni allergiche come reazioni anafilattiche, rash, edema angioneurotico e orticaria sono state segnalate in pazienti che assumevano atomoxetina.

#### Convulsioni

Le convulsioni rappresentano un rischio potenziale associato all'uso di atomoxetina. Si deve prestare cautela quando si somministra atomoxetina a pazienti con anamnesi di convulsioni. L'interruzione del trattamento con atomoxetina deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano convulsioni o la cui frequenza delle convulsioni aumenta senza che venga diagnosticata alcuna altra causa.

#### Crescita e Sviluppo

La crescita e lo sviluppo devono essere monitorati nei bambini e negli adolescenti durante il trattamento con atomoxetina. I pazienti che necessitano di un trattamento a lungo termine devono essere monitorati e la possibilità di una riduzione della dose o di un'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione nei bambini e negli adolescenti che non crescono o non aumentano di peso in modo adeguato.

I dati clinici non indicano che l'atomoxetina abbia un effetto negativo sulle capacità cognitive o sulla maturazione sessuale, ma i dati sul trattamento a lungo termine sono limitati. Pertanto, i pazienti che necessitano di un trattamento a lungo termine devono essere attentamente monitorati.

#### Depressione, ansia e tic concomitanti, nuovi o peggiorati

In uno studio controllato su pazienti pediatriche con ADHD e tic motori cronici concomitanti o sindrome di Tourette, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno manifestato un peggioramento dei tic rispetto ai pazienti trattati con placebo. In uno studio controllato su pazienti adolescenti con ADHD e Disturbo Depressivo Maggiore, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno manifestato un peggioramento della depressione rispetto ai pazienti trattati con placebo. In due studi controllati su pazienti con ADHD e disturbi d'ansia concomitanti (uno su pazienti pediatriche e uno su pazienti adulti), i pazienti trattati con atomoxetina non hanno manifestato un peggioramento dell'ansia rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Sono stati segnalati casi post-marketing di ansia, depressione o umore depresso e casi molto rari di tic in pazienti trattati con atomoxetina (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con atomoxetina per ADHD devono essere monitorati per l'insorgenza o il peggioramento di sintomi di ansia, umore depresso, depressione o tic.

#### Bambini di età inferiore a 6 anni

Fixatom non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questa fascia d'età.

#### Altro uso terapeutico

L'atomoxetina non è indicata per il trattamento di episodi depressivi maggiori e/o ansia, poiché gli studi clinici condotti su adulti senza ADHD non hanno mostrato alcun effetto rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sull'atomoxetina:

IMAO: l'atomoxetina non deve essere usata in concomitanza con IMAO o per 2 settimane dopo l'interruzione degli IMAO (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori del CYP2D6 (SSRI (ad es. fluoxetina, paroxetina), chinidina, terbinafina): nei pazienti che assumono questi farmaci, l'esposizione all'atomoxetina può aumentare di 6-8 volte e la C<sub>ss,max</sub> è circa 3-4 volte superiore, poiché l'atomoxetina viene metabolizzata dal CYP2D6. I pazienti che stanno assumendo inibitori del CYP2D6 potrebbero richiedere una titolazione più lenta dell'atomoxetina e una dose finale più bassa. Se un inibitore del CYP2D6 viene prescritto o interrotto dopo la titolazione alla dose appropriata di atomoxetina, la risposta clinica e la tollerabilità devono essere rivalutate per determinare se siano necessari aggiustamenti della dose per quel paziente.

A causa del rischio sconosciuto di aumenti clinicamente significativi dell'esposizione in vivo ad atomoxetina, si consiglia cautela nei pazienti che sono lenti metabolizzatori del CYP2D6 quando si somministra atomoxetina in concomitanza con potenti inibitori enzimatici del citocromo P450 diversi dal CYP2D6.

Salbutamolo (o altri agonisti dei recettori beta2-adrenergici):

L'atomoxetina deve essere somministrata con cautela ai pazienti trattati con alte dosi di salbutamolo (o altri agonisti dei recettori beta2-adrenergici) per via nebulizzata o sistemica, poiché può potenziare gli effetti del salbutamolo (o di altri agonisti dei recettori beta2-adrenergici) sul sistema cardiovascolare.

Sono stati riscontrati risultati contrastanti riguardo a questa interazione. La somministrazione sistemica di salbutamolo (600 microgrammi per via endovenosa in 2 ore) in combinazione con atomoxetina (60 mg due volte al giorno per 5 giorni) ha determinato un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Questo effetto è stato più pronunciato dopo la co-somministrazione iniziale di salbutamolo e atomoxetina, ma si è risolto verso i valori basali entro la fine del periodo di 24 ore. In uno studio su adulti asiatici sani che erano metabolizzatori estensivi di atomoxetina, la co-somministrazione a breve termine di una dose inalatoria standard di salbutamolo (200 microgrammi) e atomoxetina (80 mg al giorno per 5 giorni) non ha aumentato la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca. La frequenza cardiaca dopo inalazioni multiple di salbutamolo (800 microgrammi) era simile indipendentemente dalla presenza o meno di atomoxetina. In caso di somministrazione concomitante di atomoxetina e salbutamolo, si deve prendere in considerazione un attento monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. È possibile apportare aggiustamenti al dosaggio di atomoxetina o salbutamolo (o altri agonisti dei recettori beta2-adrenergici) se si verificano aumenti significativi della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa durante la somministrazione concomitante di questi farmaci.

Esiste un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT quando l'atomoxetina viene utilizzata con altri farmaci che prolungano il QT (come neurolettici, antiaritmici di classe IA e III, moxifloxacin, eritromicina, metadone, meflochina, antidepressivi triciclici, litio o cisapride), farmaci che causano squilibri elettrolitici (come i diuretici tiazidici) e farmaci che inibiscono il CYP2D6.

Le convulsioni sono un potenziale rischio associato all'atomoxetina. Si consiglia cautela in caso di uso concomitante con farmaci noti per abbassare la soglia convulsiva (come antidepressivi triciclici o SSRI, neurolettici, fenotiazine, butirrofenone, meflochina, cloroquina, bupropione o tramadolo) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, si consiglia cautela nell'uso concomitante di benzodiazepine a causa del potenziale rischio di crisi da astinenza in caso di interruzione del trattamento.

#### Farmaci antipertensivi:

A causa dei suoi potenziali effetti sulla pressione sanguigna, l'atomoxetina deve essere usata con cautela in associazione a farmaci antipertensivi. A causa del potenziale aumento della pressione sanguigna, l'atomoxetina può ridurre l'efficacia dei farmaci antipertensivi/farmaci utilizzati per trattare l'ipertensione. In caso di variazioni significative della pressione sanguigna, si raccomanda un attento monitoraggio della pressione sanguigna e la valutazione del trattamento con atomoxetina o farmaci antipertensivi. Agenti pressori o farmaci che aumentano la pressione sanguigna:

A causa dei suoi potenziali effetti sulla pressione sanguigna, l'atomoxetina deve essere usata con cautela con agenti pressori o trattamenti che aumentano la pressione sanguigna (come il salbutamolo). In caso di variazioni significative della pressione sanguigna, è necessario un attento monitoraggio della pressione sanguigna e la valutazione del trattamento con atomoxetina o agenti pressori.

#### Farmaci che influenzano la noradrenalina:

A causa di potenziali effetti farmacologici additivi o sinergici, è necessario prestare cautela quando si somministrano farmaci che influenzano la noradrenalina con atomoxetina. Esempi includono antidepressivi come imipramina, venlafaxina e mirtazapina, e decongestionanti come pseudoefedrina o fenilefrina.

#### Farmaci che influenzano il pH gastrico:

I farmaci che aumentano il pH gastrico (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio, omeprazolo) non hanno influenzato la biodisponibilità dell'atomoxetina.

#### Farmaci con elevato legame proteico:

Sono stati condotti studi in vitro sulla biodisponibilità dei farmaci con atomoxetina e altri farmaci con elevato legame proteico a concentrazioni terapeutiche. Warfarin, acido acetilsalicilico, fenitoina o diazepam non hanno influenzato il legame dell'atomoxetina all'albumina umana, né l'atomoxetina ha influenzato il legame di questi composti all'albumina umana.

#### Agonisti del recettore della 5-idrossitriptamina:

L'uso concomitante di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/noradrenalina (SNRI) con agonisti del recettore della 5-idrossitriptamina in pazienti con emicrania può causare sindrome serotoninergica.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

##### Raccomandazioni generali

Categoria di gravidanza: C



## Donne in età fertile / Controllo delle nascite (Contraccezione)

Un medico deve essere informato di qualsiasi gravidanza sospetta o confermata. Devono essere scelti metodi contraccettivi appropriati per le donne in età fertile che assumono atomoxetina.

### Gravidanza

Gli studi sugli animali generalmente non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sull'esposizione ad atomoxetina durante la gravidanza sono limitati. Questi dati sono insufficienti per dimostrare una relazione o l'assenza di relazione tra atomoxetina ed esiti avversi in gravidanza e/o allattamento. L'atomoxetina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se l'atomoxetina venga escreta nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato che l'atomoxetina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte. A causa dell'insufficienza di dati, l'atomoxetina deve essere evitata durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati da studi sulla fertilità umana. L'atomoxetina è stata somministrata a ratti a dosi fino a 57 mg/kg/die, circa 6 volte la dose massima nell'uomo su base  $\text{mg/m}^2$ , ma non ha avuto effetti negativi sulla fertilità.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I dati sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari sono limitati. L'atomoxetina ha effetti minimi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Affaticamento, sonnolenza e capogiri sono stati osservati con maggiore frequenza con atomoxetina rispetto al placebo nei pazienti pediatrici e adulti. I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari pericolosi fino a quando non siano certi che le loro prestazioni non siano influenzate dall'atomoxetina.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Bambini e adolescenti dai 6 anni in su:

Le reazioni avverse più comuni associate all'atomoxetina negli studi pediatrici controllati con placebo sono state cefalea, dolore addominale e diminuzione dell'appetito. Questi sono stati segnalati rispettivamente nel 19%, 18% e 16% dei pazienti, ma raramente hanno portato all'interruzione del farmaco (i tassi di interruzione sono stati dello 0,1% per la cefalea, dello 0,2% per il dolore addominale e dello 0% per la diminuzione dell'appetito). Dolore addominale e diminuzione dell'appetito sono stati generalmente transitori.

A causa della diminuzione dell'appetito, alcuni pazienti hanno manifestato un ritardo della crescita in termini di peso corporeo e aumento dell'altezza all'inizio del trattamento. I pazienti trattati a lungo termine con atomoxetina, in media, hanno raggiunto il peso e l'altezza medi previsti dai dati basali del gruppo durante il trattamento, a seguito di un iniziale calo di peso e aumento dell'altezza.

Nausea, vomito e sonnolenza<sup>2</sup> possono verificarsi in circa il 10%-11% dei pazienti, in particolare durante il primo mese di trattamento. Tuttavia, questi episodi sono stati generalmente da lievi a moderati, transitori e non hanno portato significativamente all'interruzione del trattamento (tassi di interruzione  $\leq 0,5\%$ ).

In studi controllati con placebo, sia pediatrici che adulti, i pazienti trattati con atomoxetina hanno avuto un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispetto a quelli trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'effetto del tono noradrenergico, sono stati segnalati ipotensione ortostatica (0,2%) e sincope (0,8%) in pazienti trattati con atomoxetina. L'atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni che potrebbero causare ipotensione per qualsiasi motivo.

I seguenti effetti indesiderati si basano su studi di laboratorio, segnalazioni di eventi avversi da studi clinici e segnalazioni spontanee post-marketing in bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni.

Frequenze stimate: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Diminuzione dell'appetito

Comune: Anoressia (perdita di appetito)

Disturbi psichiatrici

Comune: Irritabilità, sbalzi d'umore, insonnia<sup>3</sup>, agitazione\*, ansia, depressione e umore depresso\*, tic\*

Non comune: Eventi correlati al suicidio, aggressività, ostilità, labilità emotiva\*, psicosi (incluse allucinazioni)\*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea, sonnolenza<sup>2</sup>

Comune: Capogiri

Non comune: Sincope, tremore, emicrania, parestesia\*, ipoestesia\*, convulsioni\*\*

Patologie oculari

Comune: Midriasi

Non comune: Visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: Palpitazioni, tachicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT\*\*

Patologie vascolari

Raro: Fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea\*

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Addominali dolore<sup>1</sup>, vomito, nausea

Comune: stitichezza, dispepsia

Patologie epatobiliari

Non comune: aumento della bilirubina nel sangue\*

Raro: test di funzionalità epatica anormali/aumentati, ittero, epatite, danno epatico, insufficienza epatica acuta\*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: dermatite, prurito, eruzione cutanea

Non comune: iperidrosi, reazioni allergiche

Patologie renali e delle vie urinarie

Raro: Difficoltà a urinare, ritenzione urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: Priapismo, dolore genitale maschile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Affaticamento, letargia, dolore toracico\*

Non comune: Astenia

Esami diagnostici

Molto comune: Aumento della pressione arteriosa<sup>4</sup>, aumento della frequenza cardiaca<sup>4</sup>

Comune: Perdita di peso

1 Inclusi dolore addominale superiore, fastidio allo stomaco, all'addome e all'epigastrio.

2 Inclusa sedazione.

3 Inclusa insonnia iniziale, intermedia e terminale (risveglio mattutino precoce).

4 Dati sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa basati sui parametri vitali misurati.

\* Vedere paragrafo 4.4

\*\* Vedere paragrafo 4.4 Sezioni 4.4 e 4.5

Metabolizzatori lenti del CYP2D6:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in almeno il 2% dei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e sono state statisticamente significativamente più frequenti nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi (le frequenze degli eventi avversi sono riportate rispettivamente nei metabolizzatori lenti e rapidi): diminuzione dell'appetito (24,1% vs. 17%); insonnia combinata (inclusa insonnia, insonnia iniziale e insonnia intermedia, 14,9% vs. 9,7%); depressione combinata (inclusa depressione, depressione maggiore, sintomi depressivi, umore depresso e disforia, 6,5% vs. 4,1%); diminuzione del peso (7,3% vs. 4,4%); stitichezza (6,8% vs. 4,3%); tremore (4,5% vs. 0,9%); sedazione (3,9% vs. 2,1%); escoriazione (3,9% vs. 1,7%), enuresi (3% vs. 1,2%), congiuntivite (2,5% vs. 1,2%), sincope (2,5% vs. 0,7%), risveglio mattutino precoce (2,3% vs. 0,8%) e midriasi (2% vs. 0,6%). I seguenti eventi avversi non hanno soddisfatto i criteri sopra elencati, ma sono degni di nota: disturbo d'ansia generalizzato (0,8% vs. 0,1% vs. 0,1% vs. 0,8%). Gli eventi avversi più frequentemente

segnalati ( $\geq 5\%$ ) sono stati diminuzione dell'appetito (14,9%), insonnia (11,3%), cefalea (16,3%), secchezza delle fauci (18,4%) e nausea (26,7%). La maggior parte di questi eventi è stata di entità da lieve a moderata, con nausea, insonnia, affaticamento e cefalea come eventi gravi più frequentemente segnalati. Lamentele di ritenzione urinaria o difficoltà a urinare negli adulti devono essere considerate potenzialmente correlate all'atomoxetina.

I seguenti effetti indesiderati si basano su esami di laboratorio e segnalazioni di eventi avversi da studi clinici negli adulti, nonché su segnalazioni spontanee post-marketing.

Frequenza stimata: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Diminuzione dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Molto comune: Insonnia<sup>2</sup>

Comune: Agitazione\*, diminuzione della libido, disturbi del sonno, depressione e umore depresso\*, ansia

Non comune: Eventi correlati al suicidio\*, aggressività, ostilità, labilità emotiva\*, irrequietezza, tic\*

Raro: Psicosi (incluse allucinazioni)\*

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea

Comune: Capogiri, disgeusia, parestesia, sonnolenza (inclusa sedazione), tremore

Non comune: Sincope, emicrania, ipoestesia\*

Non nota: Convulsioni\*\*

Patologie oculari

Non comune: Visione offuscata

Patologie cardiache

Comune: Palpitazioni, tachicardia

Non comune: prolungamento dell'intervallo QT\*\*

Patologie vascolari

Comune: vampate di calore, vampate di calore

Non comune: sensazione di freddo alle estremità

Raro: fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea\*

Patologie gastrointestinali

Molto comune: secchezza delle fauci, nausea

Comune: dolore addominale<sup>1</sup>, stitichezza, dispepsia, flatulenza, vomito

Patologie epatobiliari

Raro: test di funzionalità epatica anormali/aumentati, ittero, epatite, danno epatico, insufficienza epatica acuta, aumento della bilirubina ematica\*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: dermatite, iperidrosi, eruzione cutanea

Non comune: reazioni allergiche<sup>4</sup>, prurito, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: spasmi muscolari

Patologie renali e delle vie urinarie

Comune: disuria, pollachiuria, difficoltà a urinare, ritenzione urinaria

Non comune: urgenza della minzione

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: dismenorrea, disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, prostatite, dolore genitale maschile

Non comune: perdita di eiaculazione Mestruale irregolarità, orgasmo anomalo

Raro: Priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Astenia, affaticamento, letargia, brividi, sensazione di nervosismo, irritabilità, sete

Non comune: Brividi, dolore toracico\*

Esami diagnostici

Molto comune: Aumento della pressione arteriosa<sup>3</sup>, aumento della frequenza cardiaca<sup>3</sup>

Comune: Perdita di peso

1 Inclusi dolore addominale superiore, fastidio allo stomaco, addominale ed epigastrico.

2 Inclusa insonnia iniziale, intermedia e terminale (risveglio mattutino precoce).

3 Dati sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa basati sui parametri vitali misurati

4 Incluse reazioni anafilattiche ed edema angioneurotico

\* Vedere paragrafo 4.4

\*\* Vedere paragrafo 4.4 Sezioni 4.4 e 4.5

Metabolizzatori lenti del CYP2D6:

I seguenti eventi avversi si sono verificati in almeno il 2% dei pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 e sono stati statisticamente significativamente più frequenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. (gli

effetti avversi sono segnalati rispettivamente nei metabolizzatori lenti e nei metabolizzatori estensivi): visione offuscata (3,9%, 1,3%), secchezza delle fauci (34,5%, 17,4%), stitichezza (11,3%, 6,7%), sensazione di nervosismo (4,9%, 1,9%), diminuzione dell'appetito (23,2%, 14,7%), tremore (5,4%, 1,2%), insonnia (19,2%, 11,3%), disturbi del sonno (6,9%, 3,4%), insonnia moderata (5,4%, 2,7%), insonnia terminale (3%, 0,9%), ritenzione urinaria (5,9%, 1,2%), disfunzione erettile (20,9%, 8,9%), disturbo dell'eiaculazione (6,1%, 2,2%), iperidrosi (14,8%, 6,8%), disturbi periferici freddo (3%, 0,5%). Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione è di fondamentale importanza. La segnalazione consente un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del farmaco. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta al Centro di Farmacovigilanza Turco (TÜFAM).

([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-mail: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; fax: 0 312 218 35 99)

#### 4.9. Sovradosaggio e trattamento

##### Segni e sintomi:

Sono state segnalate segnalazioni post-marketing di sovradosaggio acuto e cronico non fatale di atomoxetina. I sintomi più comunemente segnalati che accompagnano il sovradosaggio acuto e cronico sono sintomi gastrointestinali, sonnolenza, vertigini, tremori e comportamento anomalo. Sono state segnalate anche iperattività e agitazione. Sono stati osservati anche segni e sintomi compatibili con un'attivazione del sistema simpatico da lieve a moderata (ad es. tachicardia, aumento della pressione sanguigna, midriasi, secchezza delle fauci) e sono stati segnalati prurito ed eruzione cutanea. La maggior parte di questi eventi è stata da lieve a moderata. In alcuni casi di sovradosaggio di atomoxetina, sono state segnalate convulsioni e, molto raramente, prolungamento dell'intervallo QT. Sono stati inoltre segnalati casi di sovradosaggio acuto fatale con atomoxetina in associazione ad almeno un altro farmaco.

L'esperienza clinica con il sovradosaggio di atomoxetina è limitata.

##### Trattamento:

Si raccomanda di mantenere la pervietà delle vie aeree. Se il paziente può essere raggiunto entro 1 ora dall'ingestione, la somministrazione di carbone attivo per limitare l'assorbimento può essere utile. Si raccomandano appropriate misure sintomatiche e di supporto, nonché il monitoraggio dei segni cardiaci e vitali. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 6 ore. Poiché l'atomoxetina è altamente legata alle proteine, non si prevede che la dialisi sia utile nel trattamento del sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalitici, Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina

Codice ATC: N06BA09

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'atomoxetina è un inibitore del trasportatore presinaptico della noradrenalina altamente selettivo e potente. Non si ritiene che questo meccanismo d'azione influenzi direttamente i trasportatori della serotonina o della dopamina. L'atomoxetina ha un'affinità minima per altri recettori noradrenergici o altri trasportatori o recettori dei neurotrasmettitori. L'atomoxetina ha due principali metaboliti

ossidativi: 4-idrossiatomoxetina e N-desmetilatomoxetina. La 4-idrossiatomoxetina è equipotente all'atomoxetina, un inibitore del trasportatore della noradrenalina, ma a differenza dell'atomoxetina, questo metabolita mostra anche attività inibitoria sul trasportatore della serotonina. Tuttavia, poiché la maggior parte della 4-idrossiatomoxetina viene metabolizzata a tal punto da essere presente nel plasma a concentrazioni molto più basse (1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori rapidi e 0,1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori lenti), si prevede che qualsiasi effetto su questo trasportatore sia minimo. La N-desmetilatomoxetina ha un'attività farmacologica considerevolmente inferiore rispetto all'atomoxetina. È presente nel plasma a concentrazioni inferiori nei metabolizzatori rapidi e a concentrazioni simili al farmaco originale nei metabolizzatori lenti allo stato stazionario.

L'atomoxetina non è uno psicostimolante né un derivato dell'anfetamina. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sul potenziale di abuso, che ha confrontato gli effetti dell'atomoxetina e del placebo negli adulti, l'atomoxetina non è stata associata a un modello di risposta che suggerisse proprietà stimolanti o euforizzanti. Efficacia e sicurezza clinica

Bambini e adolescenti dai 6 anni in su:

L'atomoxetina è stata studiata in studi clinici su oltre 5.000 bambini e adolescenti con ADHD. L'efficacia acuta dell'atomoxetina nel trattamento dell'ADHD è stata inizialmente dimostrata in sei studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata da 6 a 9 settimane. I segni e i sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando la variazione media dal basale all'endpoint nei pazienti trattati con atomoxetina e placebo. In ciascuno dei sei studi, l'atomoxetina è risultata statisticamente significativamente superiore al placebo nel ridurre i segni e i sintomi dell'ADHD.

Inoltre, l'efficacia dell'atomoxetina nel mantenimento della risposta sintomatica è stata dimostrata in uno studio clinico controllato con placebo della durata di 1 anno su oltre 400 bambini e adolescenti, condotto principalmente in Europa (circa 3 mesi di trattamento acuto in aperto seguiti da 9 mesi di trattamento di mantenimento in doppio cieco controllato con placebo). La percentuale di pazienti che hanno avuto una ricaduta dopo 1 anno è stata rispettivamente del 18,7% e del 31,4% per atomoxetina e placebo. Le ricadute sono state meno comuni nei pazienti che hanno continuato la terapia con atomoxetina per altri 6 mesi dopo 1 anno di trattamento con atomoxetina, o che sono passati dal trattamento attivo al placebo, rispetto al 2% di coloro che hanno manifestato una ricaduta parziale dei sintomi, con un tasso del 12%. Durante il trattamento a lungo termine nei bambini e negli adolescenti, è necessario effettuare una valutazione periodica del trattamento in corso.

L'atomoxetina è risultata efficace quando somministrata in dose singola giornaliera o in dosi frazionate al mattino, nel tardo pomeriggio o nelle prime ore della sera. Insegnanti e famiglie hanno valutato che l'atomoxetina somministrata una volta al giorno ha fornito una riduzione statisticamente significativa dei sintomi dell'ADHD maggiore rispetto al placebo. Studi comparativi attivi

Uno studio pediatrico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 6 settimane, condotto per testare la non inferiorità dell'atomoxetina rispetto al metilfenidato standard a rilascio prolungato, ha dimostrato che il metilfenidato a rilascio prolungato era associato a tassi di risposta superiori rispetto all'atomoxetina. La percentuale di pazienti classificati come responder è stata del 23,5% (placebo), del 44,6% (atomoxetina) e del 56,4% (metilfenidato). Sia l'atomoxetina che il metilfenidato sono risultati statisticamente superiori al placebo, con il metilfenidato statisticamente superiore all'atomoxetina ( $p=0,016$ ). Tuttavia, questo studio non ha incluso pazienti che non avevano risposto agli stimolanti.

## Popolazione adulta

L'atomoxetina è stata studiata in studi su oltre 4.800 adulti che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM-IV per l'ADHD. L'efficacia acuta dell'atomoxetina nel trattamento degli adulti è stata stabilita in sei studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata compresa tra 10 e 16 settimane. I segni e i sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando la variazione media dal basale all'endpoint nei pazienti trattati con atomoxetina e in quelli trattati con placebo. In ciascuno dei sei studi, l'atomoxetina è risultata statisticamente significativamente superiore al placebo nel ridurre i segni e i sintomi dell'ADHD (Tabella A). Trattamento con atomoxetina

Tabella A. Variazioni medie nelle misure di efficacia per gli studi controllati con placebo

		Başlangıç Sonrası En Az Bir Değeri (LOCF) olan Hastalarda Başlangıca Göre Kaydedilen Değişiklikler						
Çalışma	Tedavi	N	CAARS-Inv: SV veya AISRS <sup>a</sup>		CGI-S		AAQoL	
			Ortalama Değişiklik	p- değeri	Ortalama Değişiklik	p-değeri	Ortalama Değişiklik	p- değeri
Akut Çalışmalar								
LYAA	ATX PBO	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
		134	-6		-0,4			
LYAO	ATX PBO	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
		124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX PBO	72	-13,6	0,007	-1	0,048	-	-
		75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX PBO	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,03
		158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX PBO	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
		198	-7,2		-0,7		11	
LYEE	ATX PBO	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
		195	-8,8		-0,8		8,2	
Uzun Dönem Çalışmalar								
LYBV	ATX PBO	185	-11,6	0,412	-1	0,173	13,9	0,045
		109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX PBO	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
		216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX PBO	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
		120	-8,3		-0,7		-	

Abbreviazioni: AAQoL = punteggio totale della qualità della vita per l'ADHD nell'adulto; AISRS = punteggio totale della scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD nell'adulto; ATX = atomoxetina; CAARS-Inv:SV = punteggio totale dei sintomi dell'ADHD nella scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD nella versione di screening della Conners Adult ADHD Rating Scale, valutata dall'investigatore; CGI-S = impressione clinica globale - gravità; LOCF = ultima osservazione portata a termine; PBO = placebo.

a Scale dei sintomi dell'ADHD; i risultati mostrati per lo studio LYBY sono stati ottenuti con l'AISRS; i risultati per tutti gli altri studi sono stati ottenuti con CAARS-Inv:SV.



Nelle analisi di sensibilità effettuate utilizzando il metodo dell'osservazione al basale portata a termine per i pazienti senza una misurazione post-basale (ovvero, tutti i pazienti trattati), i risultati sono risultati coerenti con quelli mostrati nella Tabella A.

Le analisi delle risposte clinicamente significative di tutti e sei gli studi clinici in acuto e di entrambi gli studi successivi a lungo termine hanno costantemente rilevato tassi di risposta statisticamente significativamente più elevati nei pazienti trattati con atomoxetina rispetto ai pazienti trattati con placebo, utilizzando diverse definizioni a priori e post hoc (Tabella B).

Tabella B. Numero (n) e percentuale di pazienti che hanno soddisfatto i criteri di risposta negli studi clinici controllati con placebo aggregati

Grup Tedavi	CGI-S’de en az 1 puan düzelme ile tanımlanan yanıt			Sonlanım noktasında CAARS-Inv: SV’de %40 düzelme ile tanımlanan yanıt		
	N	n (%)	p-değeri	N	n (%)	p-değeri
Toplu Halde Değerlendirilen Akut Çalışmalar <sup>a</sup>						
ATX	640	401 (%62,7)	<0,001	841	347 (%41,3)	<0,001
PBO	652	283 (%43,4)		851	215 (%25,3)	
Toplu Halde Değerlendirilen Akut Çalışmalar <sup>a</sup>						
ATX	758	482 (%63,6)	<0,001	663	292 (%44)	<0,001
PBO	611	301 (%49,3)		557	175 (%31,4)	

a Include tutti gli studi nella Tabella B, ad eccezione di quanto indicato di seguito: nell'analisi della risposta acuta al CGI-S, sono esclusi 2 studi (LYBY, LYDQ) in pazienti con disturbi concomitanti; nell'analisi della risposta acuta al CAARS, è escluso 1 studio (LYBY) in cui il CAARS non è stato somministrato.

Due degli studi acuti hanno indagato pazienti con ADHD e alcolismo o disturbo d'ansia sociale concomitanti, ed entrambi gli studi hanno migliorato i sintomi dell'ADHD. Nello studio che includeva pazienti con abuso di alcol concomitante, non è stata osservata alcuna differenza nel comportamento di consumo di alcol tra atomoxetina e placebo. Nello studio che includeva pazienti con ansia concomitante, il disturbo d'ansia concomitante non è peggiorato con il trattamento con atomoxetina. L'efficacia dell'atomoxetina nel mantenimento della risposta sintomatica è stata dimostrata in uno studio in cui i pazienti che soddisfacevano i criteri per una risposta clinicamente significativa (definita come miglioramento sia nei punteggi CAARS-Inv:SV che CGI-S) dopo un periodo iniziale di trattamento attivo di 24 settimane sono stati randomizzati a ricevere atomoxetina o placebo per un ulteriore periodo di trattamento in doppio cieco di 6 mesi. Una percentuale maggiore di pazienti che soddisfacevano i criteri per una risposta clinicamente significativa sostenuta a sei mesi è stata

riscontrata nei pazienti trattati con atomoxetina rispetto ai pazienti trattati con placebo (64,3% vs. 50%;  $p=0,001$ ). Anche il funzionamento è risultato statisticamente significativamente migliore nei pazienti trattati con atomoxetina rispetto ai pazienti trattati con placebo, come dimostrato da una minore variazione media del punteggio totale della Adult ADHD Quality of Life Scale (AAQoL) somministrato a tre mesi ( $p=0,003$ ) e a sei mesi ( $p=0,002$ ). Studio QT/QTc

Uno studio QT/QTc condotto su adulti sani metabolizzatori lenti del CYP2D6 a cui sono stati somministrati fino a 60 mg di atomoxetina due volte al giorno ha dimostrato che l'effetto dell'atomoxetina sul QTc non era significativamente diverso dal placebo alle massime concentrazioni attese. È stato osservato un leggero aumento dell'intervallo QTc con l'aumento della concentrazione di atomoxetina.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Proprietà generali

La farmacocinetica dell'atomoxetina nei bambini e negli adolescenti è simile a quella degli adulti. La farmacocinetica dell'atomoxetina non è stata valutata nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le capsule di atomoxetina e la soluzione orale sono bioequivalenti.

### Assorbimento:

L'atomoxetina viene assorbita rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima media osservata ( $C_{max}$ ) circa 1-2 ore dopo la somministrazione. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta di atomoxetina variava dal 63% al 94%, a causa di lievi differenze individuali nel metabolismo di primo passaggio.

L'atomoxetina può essere somministrata con o senza cibo.

### Distribuzione:

L'atomoxetina è ampiamente distribuita e si lega in gran parte (98%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

### Biotrasformazione:

L'atomoxetina viene biotrasformata principalmente attraverso la via enzimatica del CYP2D6. I soggetti con ridotta attività in questa via (metabolizzatori lenti), che comprendono circa il 7% della popolazione caucasica, presentano concentrazioni plasmatiche di atomoxetina più elevate rispetto a quelli con attività normale (metabolizzatori rapidi). Per i metabolizzatori lenti, l'esposizione ad atomoxetina (AUC) è circa 10 volte superiore e la  $C_{ss,max}$  è circa 5 volte superiore, rispetto ai metabolizzatori rapidi. Il principale metabolita ossidativo formato, la 4-idrossiatomoxetina, subisce una rapida glucuronidazione. La 4-idrossiatomoxetina ha una potenza equivalente all'atomoxetina, ma è presente a concentrazioni plasmatiche inferiori. Sebbene la 4-idrossiatomoxetina sia formata principalmente dal CYP2D6, la 4-idrossiatomoxetina viene formata a una velocità inferiore da vari altri enzimi del citocromo P450 in individui con attività del CYP2D6 assente. L'atomoxetina non ha inibito né indotto il CYP2D6 a dosi terapeutiche.

Enzimi del citocromo P450: l'atomoxetina non causa un'inibizione o un'induzione clinicamente significativa degli enzimi del citocromo P450, inclusi CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 e CYP2C9.

### Eliminazione:

L'emivita media di eliminazione dell'atomoxetina dopo somministrazione orale è di 3,6 ore nei metabolizzatori rapidi e di 21 ore nei metabolizzatori lenti. L'atomoxetina viene escretata principalmente nelle urine, principalmente come 4-idrossiatomoxetina-O-glucuronide.

Linearità/non linearità:

La farmacocinetica dell'atomoxetina è lineare sia nei metabolizzatori rapidi che in quelli lenti nell'intervallo di dosi studiato.

Caratteristiche nei pazienti

Compromissione epatica:

La compromissione epatica causa una riduzione della clearance dell'atomoxetina. Rispetto agli individui sani dello stesso genotipo che sono metabolizzatori rapidi del CYP2D6, l'esposizione al farmaco progenitore è 2 volte maggiore nei pazienti con compromissione epatica moderata e 4 volte maggiore in quelli con compromissione epatica grave, e l'emivita è più lunga. Le dosi iniziali e finali devono essere aggiustate nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Classe Child-Pugh B e C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale:

Le concentrazioni plasmatiche medie di atomoxetina erano generalmente più elevate nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale rispetto ai soggetti sani, come dimostrato dagli aumenti della C<sub>max</sub> (differenza del 7%) e dell'AUC<sub>0-∞</sub> (differenza di circa il 65%). Dopo aggiustamento per il peso corporeo, le differenze tra i due gruppi sono state ridotte al minimo. La farmacocinetica dell'atomoxetina e dei suoi metaboliti suggerisce che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità o studi di riproduzione e sviluppo non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Le dosi massime tollerate negli animali utilizzate negli studi non clinici determinano esposizioni all'atomoxetina simili o leggermente superiori alle dosi giornaliere massime raccomandate nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (a seconda della combinazione di variazioni metaboliche tra le specie e delle limitazioni di dose dettate dalla risposta clinica (o farmacologica eccessiva) al farmaco).

È stato condotto uno studio su ratti giovani per valutare gli effetti dell'atomoxetina su crescita, comportamento e sviluppo sessuale. Sono stati osservati lievi ritardi nello sviluppo vaginale (a tutte le dosi) e nell'inizio della separazione del prepuzio ( $\geq 10$  mg/kg al giorno), e lievi diminuzioni del peso dell'epididimo e della conta spermatica ( $\geq 10$  mg/kg al giorno); tuttavia, non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive. La significatività di questi risultati per l'uomo non è nota.

Coniglie gravide sono state trattate con 100 mg/kg di atomoxetina al giorno tramite sondino gastrico per tutto il periodo dell'organogenesi. A questa dose, in uno dei tre studi sono stati osservati una diminuzione dei feti vivi, un aumento del riassorbimento precoce e un leggero aumento dell'incidenza di deficit di origine atipica dell'arteria carotide e succlavia. Questi risultati sono stati osservati a dosi che hanno causato una lieve tossicità materna. L'incidenza di questi risultati rientrava nei valori di

controllo storici. La dose senza effetto per questi risultati è stata di 30 mg/kg al giorno. L'AUC libera a una dose giornaliera di 100 mg/kg nei conigli era circa 3,3 volte (metabolizzatori rapidi del CYP2D6) e 0,4 volte (metabolizzatori lenti del CYP2D6) la dose massima giornaliera umana di 1,4 mg/kg. I risultati di uno dei tre studi sui conigli erano equivoci e la significatività per l'uomo non è nota. 6. PROPRIETÀ FARMACEUTICHE

#### 6.1. Elenco degli eccipienti

Amido pregelatinizzato

Contenuto della capsula:

Gelatina (gelatina bovina)

Biossido di titanio (E171)

Indigotina - blu FD&C 2 (E132)

#### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

#### 6.3. Periodo di validità

24 mesi

#### 6.4. Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente inferiore a 25 °C.

#### 6.5. Natura e contenuto della confezione

Confezionato in una confezione di alluminio trasparente in PVC-PVDC contenente 28 capsule, insieme al foglietto illustrativo per il paziente, in una scatola di cartone.

#### 6.6. Smaltimento dei residui del medicinale per uso umano e altre precauzioni speciali

Le capsule di FIXATOM non devono essere aperte. L'atomoxetina è un irritante per gli occhi. In caso di contatto del contenuto della capsula con gli occhi, sciacquare immediatamente l'occhio interessato con acqua e consultare un medico. Lavare immediatamente le mani e le superfici potenzialmente contaminate.

I prodotti non utilizzati o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con il "Regolamento sul controllo dei rifiuti medici" e il "Regolamento sul controllo degli imballaggi e dei rifiuti di imballaggio".

### 7. TITOLARE DELLA LICENZA

Celtis Pharmaceutical Industry and Trade Inc.

Esenler / ISTANBUL

Telefono: 0 850 201 23 23

Fax: 0 212 481 61 11

e-mail: info@celtisilac.com.tr

### 8. NUMERO DI LICENZA

244/70

9. DATA DI LICENZA INIZIALE / DATA DI RINNOVO DELLA LICENZA

Data di licenza iniziale: 31.08.2012

Data di rinnovo della licenza:

10. DATA DI RINNOVO CUB