

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STRATTERA 4 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene atomoxetina cloridrato equivalente a 4 mg di atomoxetina.

Eccipiente con effetto noto

Ogni millilitro contiene 32,97 mg di sorbitolo, 0,8 mg di sodio benzoato e 2,64 mg di sodio in totale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale
Limpida, incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Strattera è indicato per il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età, negli adolescenti e negli adulti come parte di un programma di trattamento multimodale. Il trattamento deve essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD come un pediatra, un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o uno psichiatra. La diagnosi deve essere effettuata secondo i criteri stabiliti dall'attuale DSM o dalle linee guida dell'ICD.

Negli adulti deve essere confermata la presenza di sintomi dell'ADHD che erano preesistenti in età infantile. La conferma di terze parti è auspicabile e la somministrazione di Strattera non deve essere iniziata se la verifica dei sintomi dell'ADHD in età infantile non è certa. La diagnosi non può essere fatta unicamente sulla base della presenza di uno o più sintomi dell'ADHD. In base alla valutazione clinica, i pazienti devono avere una ADHD di gravità almeno moderata, come indicato da una compromissione funzionale almeno moderata in 2 o più ambiti (ad esempio sociale, scolastico e/o lavorativo) che interessano diversi aspetti della vita di un individuo.

Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo farmaco:

Un programma di trattamento multimodale normalmente prevede interventi di carattere psicologico, educativo e sociale con l'obiettivo di stabilizzare i pazienti con un disturbo comportamentale caratterizzato da sintomi che possono includere: storia cronica di scarsa capacità di concentrazione, disattenzione, labilità emotiva, impulsività, iperattività da moderata a grave, segni neurologici minori ed EEG anormale. L'apprendimento può essere o non essere compromesso.

Il trattamento farmacologico non è indicato per tutti i pazienti con questo disturbo e la decisione di usare il farmaco si deve basare su una valutazione molto accurata della gravità dei sintomi e della compromissione del paziente in relazione alla sua età e alla persistenza dei sintomi stessi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Strattera può essere somministrato in una singola dose giornaliera al mattino. I pazienti che non hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente (per tollerabilità [per esempio per nausea o sonnolenza] o efficacia) assumendo Strattera in una singola dose giornaliera, potrebbero trarre beneficio suddividendo la dose giornaliera del medicinale in due dosi uguali, la prima al mattino e la seconda nel tardo pomeriggio o nella prima serata.

Popolazione pediatrica:

Dosaggio nella popolazione pediatrica di peso corporeo fino a 70 kg:

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5 mg/kg.

La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili). Dosi superiori a 1,2 mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8 mg/kg/die e di dosi totali giornaliere superiori a 1,8 mg/kg. In alcuni casi potrebbe essere appropriato continuare il trattamento in età adulta.

Per facilitare il dosaggio, Strattera soluzione orale sarà confezionato con un dispositivo per il dosaggio orale che contiene una siringa orale da 10 ml marcata con incrementi di 1 ml e un adattatore che si inserisce a pressione nel flacone.

La soluzione orale deve essere dosata secondo la tabella riportata di seguito:

Intervallo di peso	Dose iniziale	Dose target
(Kg)	(ml/die)	(ml/die)

16 - 18	2	5
19	2	6
20 - 21	3	6
22 - 24	3	7
25 - 28	3	8
29 - 31	4	9
32 - 34	4	10
35	4	11
36 - 38	5	11
39 - 41	5	12
42 - 44	5	13
45 - 48	6	14
49 - 51	6	15
52 - 54	7	16
55 - 58	7	17
59	7	18
60 - 61	8	18
62 - 64	8	19
65 - 67	8	20
68 - 69	9	20
≥70	10	20

Dosaggio nella popolazione pediatrica di peso corporeo superiore a 70 kg:

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di 80 mg. Dosi superiori a 80 mg non hanno dimostrato benefici ulteriori. La massima dose totale giornaliera raccomandata è di 100 mg. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg e di dosi totali giornaliere superiori a 150 mg.

Adulti:

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento giornaliera consigliata è da 80 mg a 100 mg. La massima dose totale giornaliera raccomandata è di 100 mg. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg e di dosi totali giornaliere superiori a 150 mg.

Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo medicinale:

Screening pre-trattamento:

Prima della prescrizione è necessario eseguire un'anamnesi medica appropriata e una valutazione iniziale dello status cardiovascolare del paziente, che include la pressione del sangue e la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Monitoraggio in corso di trattamento:

Lo status cardiovascolare deve essere controllato regolarmente registrando la pressione del sangue e la frequenza cardiaca dopo ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni sei mesi. Per i pazienti pediatrici si raccomanda l'uso di un grafico percentile. Per gli adulti devono essere seguite le attuali linee guida di riferimento per l'ipertensione. (Vedere paragrafo 4.4).

Interruzione del trattamento

Nel programma di sviluppo del farmaco non sono stati descritti chiari sintomi da interruzione del trattamento. In caso di effetti avversi significativi, atomoxetina può essere interrotta bruscamente; altrimenti il medicinale può essere diminuito lentamente in un periodo di tempo appropriato.

Il trattamento con Strattera non deve necessariamente durare per un tempo indefinito. Deve essere eseguita una rivalutazione della necessità di continuare la terapia per oltre 1 anno, in particolare se il paziente ha ottenuto una risposta stabile e soddisfacente.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica: Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Classe B secondo la classificazione di Child-Pugh), le dosi iniziali e di mantenimento devono essere ridotte al 50% della dose abituale. Nei pazienti con insufficienza epatica grave (Classe C secondo la classificazione di Child-Pugh), le dosi iniziali e di mantenimento devono essere ridotte al 25% della dose abituale. (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: i pazienti con malattia renale in fase terminale hanno avuto un'esposizione sistemica ad atomoxetina più elevata rispetto ai soggetti sani (incremento di circa il 65%), ma non è stata osservata differenza correggendo l'esposizione per il dosaggio in mg/kg. Strattera può pertanto essere somministrato ai pazienti affetti da ADHD con malattia renale in fase terminale o con un grado minore di insufficienza renale usando la posologia abituale. L'atomoxetina potrebbe esacerbare l'ipertensione nei pazienti con malattia renale in fase terminale. (vedere paragrafo 5.2).

Circa il 7% della popolazione caucasica ha un genotipo corrispondente ad un enzima CYP2D6 non funzionale (denominati metabolizzatori lenti CYP2D6). I pazienti con questo genotipo hanno un'esposizione ad atomoxetina diverse volte più alta rispetto ai pazienti con un enzima funzionale. I metabolizzatori lenti sono pertanto a più alto rischio di eventi avversi (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). Nei pazienti con genotipo noto di metabolizzatore lento devono essere prese in considerazione una dose iniziale più bassa e una più lenta titolazione del dosaggio.

Popolazione anziana: l'uso di atomoxetina nei pazienti con più di 65 anni di età non è stato valutato sistematicamente.

Popolazione pediatrica sotto i 6 anni di età: la sicurezza e l'efficacia di Strattera nei bambini al di sotto dei 6 anni di età non sono state stabilite. Pertanto,

Strattera non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale. Strattera può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Strattera soluzione orale non deve essere miscelato con cibo o acqua poiché ciò può impedire che il paziente assuma l'intera dose o potrebbe influire negativamente sul sapore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atomoxetina non deve essere usata in associazione agli inibitori della monoamino ossidasi (IMAO).

Atomoxetina non deve essere usata per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO. Il trattamento con un IMAO non deve essere iniziato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con atomoxetina.

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

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego - Effetti cardiovascolari). Gravi malattie cardiovascolari possono includere ipertensione grave, insufficienza cardiaca, patologia arteriosa occlusiva, angina, cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, cardiomiopatie, infarto del miocardio, aritmie potenzialmente pericolose per la vita e patologie a carico dei canali (malattie causate da una disfunzione dei canali ionici). Gravi malattie cerebrovascolari possono includere aneurisma cerebrale o ictus.

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con feocromocitoma o una storia di feocromocitoma (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego - Effetti cardiovascolari).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Comportamento suicida

Nei pazienti trattati con atomoxetina, è stato riportato comportamento suicida (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria). In studi clinici in doppio cieco, casi di comportamento suicida sono stati non comuni, ma osservati più frequentemente tra i bambini e gli adolescenti trattati con atomoxetina rispetto a quelli trattati con placebo in cui non ci sono stati casi. Negli studi clinici in doppio cieco effettuati negli adulti non c'è stata differenza nella frequenza del comportamento suicida tra atomoxetina e placebo. I pazienti in trattamento per

L'ADHD devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di comportamenti suicidi.

Morte improvvisa e anomalie cardiache preesistenti

E' stata riportata morte improvvisa in pazienti con anomalie strutturali cardiache che stavano assumendo atomoxetina alle dosi abituali. Sebbene alcune gravi anomalie strutturali cardiache da sole comportino un aumentato rischio di morte improvvisa, atomoxetina deve essere usata solo con cautela nei pazienti con note anomalie strutturali cardiache gravi e dopo aver consultato un cardiologo.

Effetti cardiovascolari

Atomoxetina può avere effetti sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna.

Nella maggior parte dei pazienti in trattamento con atomoxetina si verifica un modesto aumento della frequenza cardiaca (in media <10 bpm) e/o un incremento della pressione arteriosa (in media <5 mm Hg) (vedere paragrafo 4.8).

Tuttavia, i dati combinati provenienti dagli studi clinici controllati e non controllati per l'ADHD mostrano che circa l'8-12% dei bambini e degli adolescenti e il 6-10% degli adulti presenta una più marcata variazione della frequenza cardiaca (di 20 battiti al minuto o maggiore) e della pressione sanguigna (di 15-20 mm Hg o maggiore). L'analisi di questi dati degli studi clinici ha mostrato che circa il 15-26% dei bambini e degli adolescenti e il 27-32% degli adulti che ha presentato tali variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca durante il trattamento con atomoxetina ha avuto aumenti prolungati o progressivi. Variazioni prolungate della pressione sanguigna possono potenzialmente contribuire, nel lungo termine, a conseguenze cliniche quali l'ipertrofia miocardica.

Come conseguenza di questi risultati, per i pazienti che vengono presi in considerazione per il trattamento con atomoxetina deve essere effettuata un'anamnesi accurata e un esame fisico per valutare la presenza di malattia cardiaca e tali pazienti devono ricevere una ulteriore valutazione specialistica cardiologica se gli accertamenti iniziali suggeriscono storia di malattia cardiaca o malattia cardiaca.

Si raccomanda di misurare la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna e di registrarle prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento, dopo ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi per individuare possibili aumenti clinicamente importanti. Per i pazienti pediatrici si raccomanda l'uso di un grafico percentile. Per gli adulti devono essere seguite le attuali linee guida di riferimento per l'ipertensione.

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con gravi patologie cardiovascolari o cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni - Gravi malattie cardiovascolari e cerebrovascolari). Atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni mediche di base potrebbero essere aggravate da un aumento della pressione sanguigna e della frequenza

cardiaca, come i pazienti con ipertensione, tachicardia o con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari.

I pazienti che sviluppano sintomi come palpitazioni, dolore toracico da sforzo, sincope inspiegata, dispnea o altri sintomi che suggeriscono una malattia cardiaca durante il trattamento con atomoxetina devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione specialistica cardiologica.

Inoltre, atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con sindrome congenita o acquisita del QT lungo o con familiarità per prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Poiché è stata riportata anche ipotensione ortostatica, atomoxetina deve essere usata con cautela in ogni situazione che può predisporre il paziente ad ipotensione o in situazioni associate a improvvise variazioni della frequenza cardiaca o della pressione sanguigna.

Effetti cerebrovascolari

I pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per disturbi cerebrovascolari (come una storia di malattia cardiovascolare, l'uso concomitante di medicinali che aumentano la pressione sanguigna) devono essere valutati ad ogni visita per segni e sintomi neurologici dopo aver iniziato il trattamento con atomoxetina.

Effetti epatici

Molto raramente sono stati riportati casi spontanei di danno epatico, caratterizzato da livelli elevati degli enzimi epatici e della bilirubina associati ad ittero. Inoltre, molto raramente è stato riportato danno epatico grave, inclusa insufficienza epatica acuta. Strattera deve essere interrotto nei pazienti con ittero o con esami di laboratorio che indicano danno epatico e non deve essere somministrato nuovamente.

Sintomi psicotici o maniacali

Sintomi maniacali o psicotici che si manifestano durante il trattamento con atomoxetina, per esempio allucinazioni, idee deliranti, mania o agitazione in pazienti senza una precedente storia di disturbo psicotico o di mania, possono essere causati da atomoxetina alle dosi abituali. Se si manifestano tali sintomi, si devono prendere in considerazione la possibilità che siano causati da atomoxetina e la sospensione del trattamento. La possibilità che Strattera causi il peggioramento di sintomi psicotici o maniacali preesistenti non può essere esclusa.

Comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva

Negli studi clinici è stata osservata ostilità (soprattutto aggressività, comportamento di opposizione e collera) con maggior frequenza nei bambini, adolescenti e adulti trattati con Strattera rispetto a quelli trattati con placebo. Negli studi clinici è stata osservata labilità emotiva con maggior frequenza nei bambini trattati con Strattera rispetto a quelli trattati con placebo. I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di comportamenti aggressivi, ostilità o labilità emotiva.

Eventi allergici possibili

Sebbene non comuni, in pazienti in trattamento con atomoxetina, sono state riportate reazioni allergiche, che includono reazioni anafilattiche, rash, edema angioneurotico e orticaria.

Convulsioni

Le convulsioni sono un rischio potenziale associato ad atomoxetina. Il trattamento con atomoxetina deve essere iniziato con cautela in pazienti con storia di convulsioni. L'interruzione del trattamento con atomoxetina deve essere considerata in qualsiasi paziente che sviluppa convulsioni o nel caso di un aumento della frequenza delle convulsioni qualora non venga identificata nessuna altra causa.

Crescita e sviluppo

Durante il trattamento con atomoxetina la crescita e lo sviluppo nei bambini e negli adolescenti devono essere monitorati. I pazienti che richiedono trattamenti a lungo termine devono essere monitorati periodicamente e si deve considerare la possibilità di ridurre la dose o interrompere la terapia in quei bambini e adolescenti che presentano una crescita o un aumento di peso non soddisfacenti.

I dati clinici non suggeriscono un effetto negativo dell'atomoxetina sulle funzioni cognitive o sulla maturazione sessuale, tuttavia la quantità di dati a lungo termine disponibili è limitata. Pertanto, i pazienti che richiedono una terapia a lungo termine devono essere attentamente monitorati.

Insorgenza o peggioramento di depressione, ansia e tic in comorbidità

In uno studio controllato condotto in pazienti pediatriche con ADHD e contemporanea presenza di tic motori cronici o di sindrome di Tourette, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno avuto un peggioramento dei tic rispetto a quelli trattati con placebo. In uno studio controllato condotto in pazienti adolescenti con ADHD e contemporanea presenza di disturbo depressivo maggiore, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno avuto un peggioramento della depressione rispetto a quelli trattati con placebo. In due studi controllati condotti in pazienti con ADHD (uno in pazienti pediatriche e uno in pazienti adulti) e contemporanea presenza di disturbi d'ansia, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno avuto un peggioramento dell'ansia rispetto ai quelli trattati con placebo.

Nel periodo postmarketing sono stati riportati rari casi di ansia e depressione o di umore depresso e casi molto rari di tic in pazienti che assumevano atomoxetina (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che sono in trattamento per l'ADHD con atomoxetina devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di sintomi d'ansia, umore depresso e depressione o tic.

Popolazione pediatrica sotto i 6 anni di età

Strattera non deve essere usato nei pazienti con meno di 6 anni poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questa fascia di età.

Altro uso terapeutico

Strattera non è indicato per il trattamento di episodi di depressione maggiore e/o di ansia, poiché i risultati di studi clinici su adulti in queste condizioni, in assenza di ADHD, non hanno dimostrato alcun effetto rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene 32,97 mg di sorbitolo per ogni ml. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere/non gli deve essere somministrato questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene 2,64 mg di sodio per ml. La massima dose pari a 100 mg di atomoxetina è equivalente al 3,3 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su atomoxetina:

IMAO:

Atomoxetina non deve essere usata in combinazione con IMAO (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori del CYP2D6 (SSRI (come fluoxetina e paroxetina), chinidina, terbinafina):

Nei pazienti che ricevono questi medicinali, l'esposizione ad atomoxetina può essere aumentata da 6 a 8 volte e la C_{ss} max essere 3-4 volte maggiore perché l'atomoxetina viene metabolizzata dal CYP2D6. Nei pazienti che stanno già assumendo medicinali inibitori del CYP2D6 può essere necessaria una titolazione più lenta e una dose finale più bassa di atomoxetina. Se viene prescritto o sospeso un inibitore del CYP2D6 dopo che è stata effettuata la titolazione di atomoxetina alla dose appropriata, la risposta clinica e la tollerabilità in questo paziente devono essere rivalutate per stabilire se è necessario un aggiustamento del dosaggio.

E' consigliata cautela quando si somministra atomoxetina contemporaneamente a potenti inibitori di enzimi del citocromo P450 diversi dal CYP2D6 a pazienti che sono metabolizzatori lenti CYP2D6 poiché non è noto il rischio di un aumento clinicamente rilevante dell'esposizione ad atomoxetina in vivo.

Salbutamolo (o altri beta 2 agonisti):

Atomoxetina deve essere somministrata con cautela a pazienti in trattamento con alte dosi di salbutamolo (o altri beta 2-agonisti) assunto per nebulizzazione o per via sistemica in quanto gli effetti cardiovascolari possono essere potenziati.

Sono stati riportati dei risultati contraddittori relativamente a questa interazione. La somministrazione per via sistemica di salbutamolo (600 µg e.v.

in 2 ore) in associazione ad atomoxetina (60 mg due volte al giorno per 5 giorni) ha causato aumenti della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Questo effetto è stato più marcato dopo una somministrazione iniziale concomitante di salbutamolo e atomoxetina, ma è ritornato al valore basale alla fine delle 8 ore. Tuttavia, in uno studio diverso condotto su adulti sani asiatici, metabolizzatori rapidi di atomoxetina, gli effetti sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca di una dose standard di salbutamolo somministrato per inalazione (200 µg) non sono stati aumentati dalla concomitante somministrazione a breve termine di atomoxetina (80 mg una volta al giorno per 5 giorni). Analogamente, la frequenza cardiaca dopo inalazioni multiple di salbutamolo (800 µg) è stata simile in presenza o assenza di atomoxetina.

Deve essere prestata attenzione nel monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna e possono essere giustificati aggiustamenti della dose o di atomoxetina o di salbutamolo (o altri beta 2 agonisti) in caso di aumenti significativi della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante la somministrazione concomitante di questi medicinali.

Esiste la possibilità di un aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT quando atomoxetina è somministrata con altri medicinali che prolungano l'intervallo QT (come i neurolettici, gli antiaritmici di classe IA e III, la moxifloxacina, l'eritromicina, il metadone, la meflochina, gli antidepressivi triciclici, il litio o la cisapride), medicinali che causano uno squilibrio elettrolitico (come i diuretici tiazidici) e medicinali inibitori del CYP2D6.

Le convulsioni rappresentano un potenziale rischio associato ad atomoxetina. E' consigliata cautela nell'uso contemporaneo di medicinali noti per la capacità di indurre un abbassamento della soglia convulsiva (come gli antidepressivi triciclici o gli SSRI, i neurolettici, le fenotiazine o il butirrofenone, la meflochina, la cloroquina, il bupropione o il tramadolo) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, è consigliata cautela quando viene interrotto il trattamento concomitante con benzodiazepine per la possibile comparsa di convulsioni associate alla sospensione del trattamento.

Medicinali antiipertensivi

Atomoxetina deve essere usata con cautela insieme con medicinali antiipertensivi. A causa del possibile aumento della pressione sanguigna, l'atomoxetina può ridurre l'efficacia dei medicinali antiipertensivi/medicinali usati per trattare l'ipertensione. Deve essere prestata attenzione nel monitoraggio della pressione sanguigna e una rivalutazione del trattamento con atomoxetina o dei medicinali antiipertensivi può essere giustificata nel caso di variazioni significative della pressione sanguigna.

Agenti pressori o medicinali che aumentano la pressione sanguigna

A causa del possibile aumento degli effetti sulla pressione sanguigna, atomoxetina deve essere usata con cautela insieme con agenti pressori o medicinali che possono aumentare la pressione sanguigna (come il salbutamolo). Deve essere prestata attenzione nel monitoraggio della pressione sanguigna e una rivalutazione del trattamento o con atomoxetina o con gli agenti pressori che aumentano la pressione sanguigna può essere giustificata nel caso di variazione significativa della pressione sanguigna.

Medicinali che interferiscono con la noradrenalina:

I medicinali che interferiscono con la noradrenalina devono essere usati con cautela in concomitanza ad atomoxetina a causa di possibili effetti farmacologici additivi o sinergici. Esempi di tali medicinali includono gli antidepressivi come imipramina, venlafaxina e mirtazapina, oppure i decongestionanti come pseudoefedrina o fenilefrina.

Medicinali che influenzano il pH gastrico:

I medicinali che aumentano il pH gastrico (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio, omeprazolo) non hanno effetto sulla biodisponibilità di atomoxetina.

Medicinali con elevato legame alle proteine plasmatiche:

Sono stati effettuati studi in vitro di spiazzamento del medicinale usando concentrazioni terapeutiche di atomoxetina e di altri medicinali ad elevato legame con le proteine plasmatiche. Il warfarin, l'acido acetilsalicilico, la fenitoina o il diazepam non influenzano il legame di atomoxetina con l'albumina umana. Analogamente l'atomoxetina non influenza il legame di questi composti con l'albumina umana.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali in generale non indicano effetti dannosi diretti per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sull'esposizione ad atomoxetina in gravidanza sono limitati. Tali dati sono insufficienti per indicare se esista o meno un'associazione tra atomoxetina e effetti avversi durante la gravidanza e l'allattamento. L'atomoxetina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Nei ratti l'atomoxetina e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se l'atomoxetina sia escreta nel latte umano. A causa della mancanza di dati, l'atomoxetina deve essere evitata durante l'allattamento.

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

I dati sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari sono limitati. Strattera altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Atomoxetina è stata associata a un'aumentata frequenza di affaticamento, sonnolenza e vertigini rispetto al placebo nei pazienti pediatrici e adulti. I pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso

di macchinari pericolosi, fino a quando non siano ragionevolmente sicuri che le loro capacità non siano influenzate dall'atomoxetina.

4.8 Effetti indesiderati

Popolazione pediatrica:

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi controllati con placebo su pazienti pediatrici, gli eventi avversi più comunemente associati ad atomoxetina sono stati cefalea, dolore addominale¹ e diminuzione dell'appetito, riportati rispettivamente da circa il 19%, 18% e il 16% dei pazienti, ma questi raramente causano interruzione del trattamento (i tassi di interruzione sono dello 0,1% per la cefalea, dello 0,2% per il dolore addominale e dello 0,0% per la diminuzione dell'appetito). Dolore addominale e diminuzione dell'appetito sono generalmente transitori.

In associazione alla diminuzione dell'appetito, alcuni pazienti all'inizio del trattamento hanno avuto un ritardo della crescita in termini sia di aumento di peso che di altezza. In media, dopo un'iniziale diminuzione dell'aumento del peso e dell'altezza, i pazienti trattati con atomoxetina hanno recuperato ai valori medi di peso e altezza predetti dai dati basali del gruppo di pazienti nel trattamento a lungo termine.

Nausea, vomito e sonnolenza² possono verificarsi in circa il 10% - 11% dei pazienti, specialmente nel primo mese di terapia. Comunque, tali episodi sono stati generalmente di entità da lieve a moderata e transitori e non hanno portato ad un significativo numero di interruzioni del trattamento (il tasso di interruzione $\leq 0,5\%$).

Sia negli studi pediatrici sia negli studi negli adulti controllati con placebo, nei pazienti trattati con atomoxetina si sono verificati un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sistolica e diastolica (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'effetto sul tono noradrenergico, nei pazienti che assumevano atomoxetina sono stati riportati ipotensione ortostatica (0,2%) e sincope (0,8%). L'atomoxetina deve essere usata con cautela in ogni condizione che predisponga il paziente ad ipotensione.

La tabella degli effetti indesiderati che segue si basa sulle segnalazioni di eventi avversi e sugli esami di laboratorio effettuati durante gli studi clinici e sulle segnalazioni spontanee riportate nei bambini e adolescenti nel periodo postmarketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Frequenza stimata: 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 ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 , <1/10	Non comune ≥1/1.000 , <1/100	Raro ≥1/10.000 , <1/1.000
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito.	Anoressia (perdita dell'appetito).		
Disturbi psichiatrici		Irritabilità, sbalzi di umore, insonnia ³ , agitazione*, ansia, depressione e umore depresso*, tic*.	Eventi correlati al suicidio, aggressività, ostilità, labilità emotiva *, psicosi (incluse allucinazioni) *.	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza ² .	Capogiri.	Sincope, tremore, emicrania, parestesia *, ipoestesia *, convulsioni **.	
Patologie dell'occhio		Midriasi.	Visione offuscata	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT **.	
Patologie vascolari				Fenomeno di Raynaud.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ¹ , vomito, nausea.	Stipsi, dispepsia.		
Patologie epatobiliari			Aumento della bilirubina	Test di funzionalità epatica con valori

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 , <1/10	Non comune ≥1/1.000 , <1/100	Raro ≥1/10.000 , <1/1.000
			ematologica*.	anomali/aumentati, ittero, epatite, danno epatico, insufficienza epatica acuta*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, prurito, rash.	Iperidrosi, reazioni allergiche.	
Patologie renali e urinarie				Difficoltà iniziale alla minzione, ritenzione urinaria.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo, dolore ai genitali maschili.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, letargia, dolore toracico (vedere paragrafo 4.4)	Astenia	
Esami diagnostici	Aumento della pressione sanguigna ⁴ , aumento della frequenza cardiaca ⁴	Perdita di peso.		

¹ Include anche dolore alla parte superiore dell'addome, malessere a livello epigastrico, addominale e dello stomaco.

² Include anche sedazione.

³ Include insonnia iniziale, centrale e terminale (risveglio mattutino precoce).

⁴ La frequenza cardiaca e la pressione sanguigna si basano sulla misurazione dei parametri vitali.

* Vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Metabolizzatori lenti CYP2D6 (PM)

I seguenti eventi avversi si sono verificati con una percentuale di almeno il 2% nei pazienti metabolizzatori lenti CYP2D6 e sono stati più frequenti nei pazienti metabolizzatori lenti (PM) CYP2D6 rispetto ai pazienti metabolizzatori rapidi (EM) CYP2D6 in maniera statisticamente significativa: diminuzione dell'appetito (24,1% nei pazienti PM, 17,0% nei pazienti EM); insonnia combinata (comprendente insonnia, insonnia centrale e insonnia iniziale, 14,9% nei pazienti PM, 9,7% nei pazienti EM); depressione combinata (comprendente depressione, depressione maggiore, sintomi depressivi, umore depresso e disforia, 6,5% nei pazienti PM e 4,1% nei pazienti EM), riduzione di peso (7,3% nei pazienti PM, 4,4% nei pazienti EM), stipsi (6,8% nei pazienti PM, 4,3% nei pazienti EM); tremore (4,5% nei pazienti PM, 0,9% nei pazienti EM); sedazione (3,9% nei pazienti PM, 2,1% nei pazienti EM); escoriazione (3,9% nei pazienti PM, 1,7% nei pazienti EM); enuresi (3,0% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM); congiuntivite (2,5% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM); sincope (2,5% nei pazienti PM, 0,7% nei pazienti EM); risveglio mattutino precoce (2,3% nei pazienti PM, 0,8% nei pazienti EM); midriasi (2,0% nei pazienti PM, 0,6% nei pazienti EM). Il seguente evento, pur non soddisfacendo i criteri sopra citati, è degno di nota: disturbo d'ansia generalizzato (0,8% nei pazienti PM, 0,1% nei pazienti EM). Inoltre, in studi durati fino a 10 settimane, la perdita di peso è stata più pronunciata nei pazienti PM (in media 0,6 kg nei pazienti EM e 1,1 kg nei pazienti PM).

Adulti:

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici sull'ADHD negli adulti, durante il trattamento con atomoxetina, gli eventi avversi più frequenti, secondo la classificazione per sistemi e organi, sono stati le patologie gastrointestinali, quelle del sistema nervoso e i disturbi psichiatrici. Gli eventi avversi più comuni riportati ($\geq 5\%$) sono stati diminuzione dell'appetito (14,9%), insonnia (11,3%), cefalea (16,3%), secchezza del cavo orale (18,4%) e nausea (26,7%). La maggior parte di questi eventi sono stati di gravità da lieve a moderata e gli eventi più frequentemente riportati come gravi sono stati nausea, insonnia, affaticamento e cefalea. L'insorgenza di ritenzione o di esitazione urinaria nei pazienti adulti deve essere considerata potenzialmente correlata ad atomoxetina. La tabella degli effetti indesiderati che segue si basa sulle segnalazioni di eventi avversi e sugli esami di laboratorio effettuati durante gli studi clinici e sulle segnalazioni spontanee riportate negli adulti nel periodo postmarketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Frequenza stimata: 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 ($< 1/10.000$).

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 , <1/10	Non comune ≥1/1.000 , <1/100	Raro ≥1/10.000 , <1/1.000
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito.			
Disturbi psichiatrici	Insonnia ² .	Agitazione *, diminuzione della libido, disturbi del sonno, depressione e umore depresso *, ansia.	Eventi correlati a comportamento suicida *, aggressività, ostilità, labilità emotiva *, irrequietezza, tic *.	Psicosi (incluse allucinazioni)*.
Patologie del sistema nervoso	Cefalea,	Capogiri, disgeusia, parestesia, sonnolenza (inclusa sedazione), tremore.	Sincope, emicrania, ipoestesia*.	Convulsioni **.
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia.	Prolungamento dell'intervallo QT **.	
Patologie vascolari		Rossore, Vampate di calore.	Sensazione di freddo alle estremità.	Fenomeno di Raynaud.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie gastrointestinali	Secchezza della bocca, nausea.	Dolore addominale ¹ , stipsi, dispepsia, flatulenza, vomito.		

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 , <1/10	Non comune ≥1/1.000 , <1/100	Raro ≥1/10.000 , <1/1.000
Patologie epatobiliari				Test di funzionalità epatica con valori anomali/aumentati, ittero, epatite, danno epatico, insufficienza epatica acuta, aumento della bilirubina ematica*.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, iperidrosi, rash.	Reazioni allergiche ⁴ , prurito, orticaria..	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari.	
Patologie renali e urinarie		Disuria, pollachiuria, esitazione urinaria, ritenzione urinaria.	Urgenza minzionale.	
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella		Dismenorrea, disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, prostatiti, dolore ai genitali maschili.	Mancanza di eiaculazione , mestruazioni irregolari, orgasmo anomalo.	Priapismo.

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 , <1/10	Non comune ≥1/1.000 , <1/100	Raro ≥1/10.000 , <1/1.000
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, letargia, brividi, nervosismo, irritabilità, sete.	Sensazione di freddo. Dolore toracico (vedere paragrafo 4.4)	
Esami diagnostici	Aumento della pressione sanguigna ³ , aumento della frequenza cardiaca ³	Perdita di peso.		

¹ Include anche dolore alla parte superiore dell'addome, malessere a livello epigastrico, addominale e dello stomaco.

² Include anche insonnia iniziale, centrale e terminale (risveglio mattutino precoce).

³ La frequenza cardiaca e la pressione sanguigna si basano sulla misurazione di parametri vitali.

⁴ Include reazioni anafilattiche e edema angioneurotico.

* Vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Metabolizzatori lenti CYP2D6 (PM)

I seguenti eventi avversi si sono verificati con una percentuale di almeno il 2% nei pazienti metabolizzatori lenti CYP2D6 e sono stati più frequenti nei pazienti metabolizzatori lenti (PM) CYP2D6 rispetto ai pazienti metabolizzatori rapidi (EM) CYP2D6 in maniera statisticamente significativa: visione offuscata (3,9% nei pazienti PM, 1,3% nei pazienti EM), secchezza delle fauci (34,5% nei pazienti PM, 17,4% nei pazienti EM), stipsi (11,3% nei pazienti PM, 6,7% nei pazienti EM), nervosismo (4,9% nei pazienti PM, 1,9% nei pazienti EM), diminuzione dell'appetito (23,2% nei pazienti PM, 14,7% nei pazienti EM), tremore (5,4% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM), insonnia (19,2% nei pazienti PM, 11,3% nei pazienti EM), disturbo del sonno (6,9% nei pazienti PM, 3,4% nei pazienti EM), insonnia centrale (5,4% nei pazienti PM, 2,7% nei pazienti EM), insonnia terminale (3% nei pazienti PM, 0,9% nei pazienti EM), ritenzione urinaria (5,9% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM), disfunzione erettile (20,9% nei pazienti PM, 8,9% nei pazienti EM), disturbo dell'eiaculazione (6,1% nei pazienti PM, 2,2% nei pazienti EM), iperidrosi (14,8% nei pazienti PM, 6,8% nei pazienti EM), sensazione di freddo periferico (3% nei pazienti PM, 0,5% nei pazienti EM).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi:

Nel periodo postmarketing sono stati riportati casi non fatali di sovradosaggio acuto e cronico di atomoxetina usata da sola. I sintomi da sovradosaggio acuto e cronico più comunemente riportati sono stati sintomi gastrointestinali, sonnolenza, vertigini, tremore e comportamento anormale. Sono state inoltre riportate iperattività e agitazione. Sono stati osservati anche segni e sintomi compatibili con un'attivazione da lieve a moderata del sistema nervoso simpatico (ad esempio tachicardia, aumento della pressione sanguigna, midriasi, secchezza delle fauci) e sono stati riportati casi di prurito e rash. La maggior parte degli eventi sono stati di grado da lieve a moderato. In alcuni casi di sovradosaggio con atomoxetina sono state riportate convulsioni e molto raramente prolungamento dell'intervallo QT. Sono stati segnalati anche dei casi fatali di sovradosaggio acuto associati all'assunzione di atomoxetina con almeno un altro medicinale.

L'esperienza relativa al sovradosaggio di atomoxetina negli studi clinici è limitata.

Trattamento

Bisogna assicurare la pervietà delle vie aeree del paziente. Per limitare l'assorbimento può essere utile il carbone attivo se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione. E' raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e cardiaci, insieme con adeguate misure sintomatiche e di supporto. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per un minimo di 6 ore. Visto l'elevato legame dell'atomoxetina con le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi sia utile nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici, simpaticomimetici ad azione centrale.

Codice ATC: N06BA09.

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

L'atomoxetina è un inibitore potente e altamente selettivo del trasportatore presinaptico della noradrenalina, suo presunto meccanismo d'azione, senza presentare un'azione diretta sui trasportatori della serotonina o della dopamina. L'atomoxetina ha un'affinità minima per altri recettori

noradrenergici o per trasportatori o recettori di altri neurotrasmettitori. I due principali metaboliti ossidativi di atomoxetina sono la 4-idrossiatomoxetina e la N-desmetilatomoxetina.

La 4-idrossiatomoxetina ha la stessa potenza dell'atomoxetina come inibitore del trasportatore della noradrenalina ma, a differenza dell'atomoxetina, questo metabolita esercita anche un'azione inibitoria sul trasportatore della serotonina. Tuttavia, qualsiasi effetto su questo trasportatore è probabilmente minimo, dal momento che la maggior parte della 4-idrossiatomoxetina viene ulteriormente metabolizzata, pertanto essa si trova nel plasma a concentrazioni molto basse (1% della concentrazione dell'atomoxetina in pazienti metabolizzatori rapidi e 0,1% della concentrazione dell'atomoxetina in quelli metabolizzatori lenti). La N-desmetilatomoxetina possiede un'attività farmacologica sostanzialmente inferiore rispetto all'atomoxetina. Allo steady-state essa è presente nel plasma a concentrazioni inferiori a quelle di atomoxetina nei metabolizzatori rapidi e a concentrazioni comparabili a quelle di atomoxetina nei metabolizzatori lenti.

L'atomoxetina non è uno psicostimolante e non è un derivato anfetaminico. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su soggetti adulti per valutare il potenziale di abuso confrontando gli effetti di atomoxetina con quelli del placebo, l'atomoxetina non è stata associata con un modello di risposta che suggerisce proprietà stimolanti o euforizzanti.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici con Strattera hanno coinvolto oltre 5000 bambini e adolescenti affetti da ADHD. L'efficacia in acuto di Strattera nel trattamento dell'ADHD è stata inizialmente stabilita in sei studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di durata compresa tra sei e nove settimane.

I segni e sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando le variazioni medie dal baseline all'endpoint nei pazienti trattati con Strattera e di quelli trattati con placebo. In ciascuno dei sei studi atomoxetina è risultata superiore in modo statisticamente significativo al placebo nel ridurre segni e sintomi dell'ADHD.

Inoltre, l'efficacia dell'atomoxetina nel mantenere la risposta sintomatologica è stata dimostrata in uno studio di un anno, controllato con placebo, condotto principalmente in Europa su più di 400 bambini e adolescenti (trattamento acuto in aperto per circa 3 mesi seguito da 9 mesi di trattamento di mantenimento in doppio cieco verso placebo). La percentuale di pazienti che hanno avuto una ricaduta dopo 1 anno è stata rispettivamente del 18,7% con atomoxetina e del 31,4% con placebo. Dopo un anno di trattamento con atomoxetina, i pazienti che hanno continuato il trattamento con atomoxetina per ulteriori 6 mesi hanno avuto meno probabilità di una ricaduta o di un parziale ritorno della sintomatologia, rispetto ai pazienti che hanno interrotto il trattamento attivo e sono passati al placebo (rispettivamente 2% vs. 12%). Durante il trattamento a lungo termine, per bambini ed adolescenti deve essere effettuata una valutazione periodica della risposta al trattamento in corso.

Strattera è risultato efficace in una singola dose giornaliera e in due somministrazioni separate, una al mattino ed una nel tardo pomeriggio/nella prima serata. Strattera somministrato in singola dose giornaliera ha mostrato in modo statisticamente significativo una maggiore riduzione della gravità dei sintomi dell'ADHD rispetto al placebo, secondo il giudizio di insegnanti e genitori.

Studi con comparatore attivo

In uno studio pediatrico di 6 settimane, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, per valutare la non inferiorità di atomoxetina rispetto a un comparatore standard come metilfenidato a rilascio prolungato, il comparatore ha mostrato di essere associato con una percentuale di risposta superiore rispetto ad atomoxetina. La percentuale di pazienti classificata come responder è stata pari al 23,5% (placebo), al 44,6% (atomoxetina) e al 56,4% (metilfenidato). Sia atomoxetina sia il comparatore sono stati statisticamente superiori al placebo e il metilfenidato è stato statisticamente superiore all'atomoxetina ($p=0.016$). Tuttavia, questo studio escludeva i pazienti che erano non-responder agli stimolanti.

Popolazione adulta

Strattera è stato studiato in oltre 4800 adulti che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM-IV per l'ADHD. L'efficacia in acuto di Strattera nel trattamento degli adulti è stata stabilita in sei studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo di durata compresa tra dieci e sedici settimane. I segni e sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando le variazioni medie dal basale all'endpoint dei pazienti trattati con atomoxetina e di quelli trattati con placebo. In ciascuno dei sei studi, atomoxetina è risultata superiore in modo statisticamente significativo al placebo nel ridurre segni e sintomi dell'ADHD (Tabella X). I pazienti trattati con atomoxetina hanno avuto dei miglioramenti maggiori in modo statisticamente significativo in termini di Impressione clinica globale di gravità (scala CGI-S) all'endpoint rispetto ai pazienti trattati con placebo in tutti i 6 studi in acuto e hanno avuto dei miglioramenti maggiori, in modo statisticamente significativo, del funzionamento correlato all'ADHD in tutti i 3 studi in acuto in cui questo è stato valutato (Tabella X). L'efficacia a lungo termine è stata confermata in 2 studi a 6 mesi, controllati con placebo, ma non è stata dimostrata in un terzo studio (Tabella X).

Tabella X Variazioni medie delle misure di efficacia negli studi controllati con placebo

		Variazioni dal basale nei pazienti con almeno una misurazione post-basale (LOCF)						
		N	CAARS-Inv:SV o AISRS^a		CGI-S		AAQoL	
Studio	Trattamento		Variazione media	p-value	Variazione media	p-value	Variazione media	p-value
Studi in acuto								
LYAA	ATX PBO	13 3 13 4	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-
LYAO	ATX PBO	12 4 12 4	-10,5 -6,7	0,002	-0,5	0,002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	17 1 15 8	-8,7 -5,6	<0,0 01	-0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	19 2 19 8	-10,7 -7,2	<0,0 01	-0,7	<0,0 01	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	19 1 19 5	-14,3 -8,8	<0,0 01	-1,3 -0,8	<0,0 01	12,83 8,20	<0,0 01
Studi a lungo termine								
LYBV	ATX PBO	18 5 10 9	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	21 4 21 6	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYCW	ATX PBO	11 3 12 0	-14,3 -8,3	<0,0 01	-1,2 -0,7	<0,0 01	-	-

Abbreviazioni: AAQoL = Punteggio totale della scala per la valutazione della qualità della vita per gli adulti con ADHD; AISRS = Punteggio totale della scala

di valutazione dei sintomi dell'investigatore per gli adulti con ADHD; ATX = atomoxetina; CAARS-Inv: SV = Scala di Conners per gli adulti con ADHD (investigatore): versione di screening (*Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score*); CGI-S = Impresione clinica globale di gravità; LOCF = Ultima osservazione portata a termine; PBO = placebo.

a: scale dei sintomi dell'ADHD; i risultati mostrati per lo Studio LYBY sono secondo la scala AISRS; i risultati per tutti gli altri studi sono secondo la scala CAARS-Inv:SV.

Nelle analisi di sensibilità con il metodo dell'osservazione basale portata a termine (*baseline-observation-carried-forward method*) per i pazienti con nessuna misurazione post-basale (cioè tutti i pazienti trattati). I risultati sono stati coerenti con i risultati mostrati nella Tabella X.

Nelle analisi di risposta clinicamente significativa in tutti i 6 studi in acuto ed in entrambi gli studi di successo a lungo termine, utilizzando una varietà di definizioni a priori e post hoc, i pazienti trattati con atomoxetina, coerentemente, avevano percentuali di risposta più elevate in modo statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella Y).

Tabella Y Numero (n) e percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri di risposta negli studi controllati con placebo accorpati

Gruppo di trattamento	Risposta definita dal miglioramento di almeno un punto secondo la scala CGI-S			Risposta definita dal 40% di miglioramento secondo la scala CAARS-Inv:SV all'endpoint		
	N	n (%)	p-value	N	n (%)	p-value
Studi in acuto accorpati^a						
ATX	640	401	<0,00	841	347	<0,00
PBO	652	(62,7%) 283 (43,4%)	1	851	(41,3%) 215 (25,3%)	1
Studi a lungo termine accorpati^a						
ATX	758	482	<0,00	663	292	<0,00
PBO	611	(63,6%) 301 (49,3%)	1	557	(44,0%) 175 (31,4%)	1

^a Include tutti gli studi nella Tabella X eccetto: l'analisi della risposta in acuto secondo la scala CGI-S esclude 2 studi nei pazienti con disturbi in comorbidità (LYBY, LYDQ); l'analisi della risposta in acuto secondo la scala CAARS esclude 1 studio in cui la scala CAARS non è stata effettuata (LYBY).

In due degli studi in acuto, sono stati studiati pazienti con disturbi di alcolismo o ansia sociale in comorbidità e in entrambi gli studi i sintomi dell'ADHD erano migliorati. Nello studio con abuso di alcol in comorbidità, non ci sono state differenze tra atomoxetina e placebo relativamente ai comportamenti sull'uso di alcol. Nello studio con l'ansia in comorbidità, la condizione di ansia in comorbidità non è peggiorata con il trattamento con atomoxetina.

L'efficacia di atomoxetina nel mantenere la risposta sui sintomi è stata dimostrata in uno studio dove, dopo un iniziale periodo di trattamento attivo di 24 settimane, i pazienti che soddisfacevano i criteri di una risposta clinicamente significativa (definita da un miglioramento in termini di punteggio sia della CAARS-Inv: SV che della CGI-S) sono stati randomizzati per ricevere atomoxetina o placebo per ulteriori 6 mesi di trattamento in doppio cieco. Alla fine dei 6 mesi, hanno soddisfatto i criteri di mantenimento di una risposta, clinicamente significativa, percentuali più alte di pazienti trattati con atomoxetina rispetto a placebo (64,3% vs. 50,0%; $p = 0,001$). I pazienti trattati con atomoxetina hanno dimostrato un mantenimento migliore e statisticamente significativo del funzionamento rispetto ai pazienti trattati con placebo, come dimostrato da una minore variazione media del punteggio totale della scala per la valutazione della qualità della vita per gli adulti con ADHD (AAQoL) al terzo mese ($p = 0,003$) e al sesto mese ($p = 0,002$).

Studio QT/QTc

Uno studio approfondito sul QT/QTc, condotto in pazienti adulti sani metabolizzatori lenti (PM) del CYP2D6 trattati con dosi fino a 60 mg di atomoxetina due volte al giorno, ha dimostrato che, alle massime concentrazioni attese, l'effetto dell'atomoxetina sull'intervallo QTc non è stato significativamente differente rispetto a quello del placebo. È stato riscontrato un lieve aumento dell'intervallo QTc con l'aumento della concentrazione di atomoxetina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di atomoxetina nei bambini ed adolescenti è simile a quella negli adulti. La farmacocinetica di atomoxetina non è stata valutata in bambini di età inferiore a sei anni.

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che atomoxetina capsule e soluzione orale sono bioequivalenti.

Assorbimento: Atomoxetina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) circa 1-2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta dell'atomoxetina dopo l'assunzione orale varia dal 63%

al 94%, in relazione a differenze interindividuali nel modesto metabolismo di primo passaggio. L'atomoxetina può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Distribuzione: Atomoxetina è largamente distribuita e si lega in misura elevata (98%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione: Atomoxetina è metabolizzata principalmente dal sistema enzimatico del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Gli individui con una ridotta attività di questa via metabolica (metabolizzatori lenti) rappresentano circa il 7% della popolazione caucasica e hanno concentrazioni plasmatiche di atomoxetina più alte rispetto agli individui con una attività normale (metabolizzatori rapidi).

Nei pazienti metabolizzatori lenti, l'AUC di atomoxetina è circa 10 volte maggiore e la $C_{ss\ max}$ è circa 5 volte maggiore che nei pazienti metabolizzatori rapidi. Il principale metabolita ossidativo che si forma è la 4-idrossiatomoxetina che viene rapidamente glucuronidata. La 4-idrossiatomoxetina è equipotente all'atomoxetina, ma è presente nel sangue a concentrazioni molto più basse. Sebbene la 4-idrossiatomoxetina sia formata principalmente dal CYP2D6, in individui nei quali manca l'attività del CYP2D6, la 4-idrossiatomoxetina può essere formata da diversi altri enzimi citocromo P450, ma ad una minore velocità. L'atomoxetina alle dosi terapeutiche né inibisce né induce il CYP2D6.

Enzimi del Citocromo P450: L'atomoxetina non ha determinato inibizione o induzione clinicamente significative 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 è eliminata per lo più come 4-idrossiatomoxetina-O-glucuronide, principalmente nelle urine.

Linearità/non linearità: i profili farmacocinetici dell'atomoxetina sono lineari rispetto all'intervallo di dosaggi studiati sia nei metabolizzatori rapidi sia in quelli lenti.

Popolazioni speciali

Il danno epatico comporta una ridotta clearance dell'atomoxetina, un'aumentata esposizione all'atomoxetina (AUC aumentata di 2 volte nel danno epatico moderato e di 4 volte nel danno epatico grave), un'emivita prolungata del medicinale rispetto ai soggetti sani di controllo con lo stesso genotipo del CYP2D6 metabolizzatore rapido. Nei pazienti con danno epatico da moderato a grave (Classi B e C secondo la classificazione di Child-Pugh) le dosi iniziali e di mantenimento devono essere aggiustate (vedere paragrafo 4.2).

Le concentrazioni plasmatiche medie di atomoxetina nei soggetti con malattia renale in fase terminale (ESRD) sono state generalmente più elevate rispetto alle concentrazioni plasmatiche medie nei soggetti sani di controllo come dimostrato da un aumento della C_{max} (7% di differenza) e dell' $AUC_{0-\infty}$ (differenza di circa il 65%). Dopo aggiustamento in base al peso corporeo, le

differenze tra i due gruppi sono minimizzate. I profili farmacocinetici di atomoxetina e dei suoi metaboliti negli individui con ESRD suggeriscono che non sarebbe necessario nessun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno evidenziato nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità o tossicità nella riproduzione e nello sviluppo. A causa delle limitazioni di dosaggio imposte dalla risposta clinica (o dalla risposta farmacologica eccessiva) al medicinale negli animali, unitamente alle differenze metaboliche osservate tra le specie, le massime dosi tollerate negli animali, usate negli studi non-clinici, hanno prodotto esposizioni all'atomoxetina simili o leggermente superiori a quelle che sono ottenute nei pazienti metabolizzatori lenti CYP2D6 con la massima dose giornaliera raccomandata.

Per valutare gli effetti dell'atomoxetina sulla crescita e sullo sviluppo neurocomportamentale e sessuale è stato condotto uno studio in ratti giovani. Sono stati osservati lievi ritardi nella maturazione della pervietà vaginale (tutte le dosi) e della separazione del prepuzio (≥ 10 mg/kg/die), lieve diminuzione del peso dell'epididimo e della conta spermatica (≥ 10 mg/kg/die); comunque non ci sono stati effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Il significato di questi risultati per l'uomo non è noto.

Conigli in gravidanza sono stati trattati con dosi di atomoxetina fino a 100 mg/kg/die somministrati tramite *gavage* durante il periodo di organogenesi. A questa dose, in 1 dei 3 studi, sono stati osservati riduzione della nascita dei feti vivi, aumento del riassorbimento precoce, lieve aumento dell'incidenza di origine atipica dell'arteria carotidea e dell'assenza dell'arteria succlavia. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi che hanno causato una lieve tossicità materna. L'incidenza di questi effetti è all'interno dei valori storici di controllo. La dose che non provoca effetto per questi risultati è stata di 30 mg/kg/die. L'esposizione (AUC) all'atomoxetina non legata a proteine plasmatiche nei conigli, a dosi di 100 mg/kg/die, è risultata circa 3,3 volte (nei metabolizzatori rapidi CYP2D6) e 0,4 volte (nei metabolizzatori lenti CYP2D6) rispetto a quella negli uomini ad una dose massima giornaliera di 1,4 mg/kg/die. I risultati di uno dei tre studi sui conigli sono stati equivoci e l'attinenza per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio benzoato (E211)
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acido fosforico, diluito
Sorbitolo, liquido (cristallizzante) (E420)
Xilitolo
Aroma artificiale di lampone
Sucralosio

Iodossido di sodio (per aggiustare il pH)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura: 45 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino contenente 100 ml di soluzione. La confezione include anche un dispositivo per il dosaggio che contiene una siringa orale da 10 ml marcata con incrementi di 1 ml e un adattatore in LDPE che si inserisce a pressione nel flacone.

Confezione costituita da un singolo flacone e confezione multipla costituita da tre flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

L'atomoxetina è un irritante a livello oculare. Nel caso in cui il contenuto della soluzione orale venga in contatto con gli occhi, l'occhio interessato deve essere lavato immediatamente con acqua e deve essere richiesta assistenza medica. Le mani e qualsiasi superficie potenzialmente contaminata che potrebbe essere venuta in contatto con atomoxetina devono essere lavate il prima possibile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STRATTERA 4 mg/ml soluzione orale, 1 flacone in vetro da 100 ml: AIC N.
037063409

STRATTERA 4 mg/ml soluzione orale, 3 flaconi in vetro da 100 ml: AIC N.
037063411

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

STRATTERA 10 mg capsule rigide
STRATTERA 18 mg capsule rigide
STRATTERA 25 mg capsule rigide
STRATTERA 40 mg capsule rigide
STRATTERA 60 mg capsule rigide
STRATTERA 80 mg capsule rigide
STRATTERA 100 mg capsule rigide

3. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene atomoxetina cloridrato equivalente a 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg e 100 mg di atomoxetina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

STRATTERA 10 mg capsule: capsule rigide di colore bianco opaco, con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3227" e "10 mg", lunghe circa 15,5-16,1 mm.

STRATTERA 18 mg capsule: capsule rigide di colore dorato (testa) e bianco opaco (corpo), con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3238" e "18 mg", lunghe circa 15,5-16,1 mm.

STRATTERA 25 mg capsule: capsule rigide di colore blu opaco (testa) e bianco opaco (corpo), con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3228" e "25 mg", lunghe circa 15,5-16,1 mm.

STRATTERA 40 mg capsule: capsule rigide di colore blu opaco, con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3229" e "40 mg", lunghe circa 15,5-16,1 mm.

STRATTERA 60 mg capsule: capsule rigide di colore blu opaco (testa) e dorato (corpo), con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3239" e "60 mg", lunghe circa 17,5-18,1 mm.

STRATTERA 80 mg capsule: capsule rigide di colore marrone opaco (testa) e bianco opaco (corpo), con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3250" e "80 mg", lunghe circa 17,5-18,1 mm.

STRATTERA 100 mg capsule: capsule rigide di colore marrone opaco, con le scritte in inchiostro nero "Lilly 3251" e "100 mg", lunghe circa 19,2-19,8 mm.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Strattera è indicato per il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età, negli adolescenti e negli adulti come parte di un programma di trattamento multimodale. Il trattamento deve essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD come un pediatra, un neuropsichiatra dell'infanzia e

dell'adolescenza o uno psichiatra. La diagnosi deve essere effettuata secondo i criteri stabiliti dall'attuale DSM o dalle linee guida dell'ICD.

Negli adulti deve essere confermata la presenza di sintomi dell'ADHD che erano preesistenti in età infantile. La conferma di terze parti è auspicabile e la somministrazione di Strattera non deve essere iniziata se la verifica dei sintomi dell'ADHD in età infantile non è certa. La diagnosi non può essere fatta unicamente sulla base della presenza di uno o più sintomi dell'ADHD. In base alla valutazione clinica, i pazienti devono avere un'ADHD di gravità almeno moderata, come indicato da una compromissione funzionale almeno moderata in 2 o più ambiti (ad esempio sociale, scolastico e/o lavorativo) che interessano diversi aspetti della vita di un individuo.

Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo farmaco:

Un programma di trattamento multimodale normalmente prevede interventi di carattere psicologico, educativo e sociale con l'obiettivo di stabilizzare i pazienti con un disturbo comportamentale caratterizzato da sintomi che possono includere: storia cronica di scarsa capacità di concentrazione, disattenzione, labilità emotiva, impulsività, iperattività da moderata a grave, segni neurologici minori ed EEG anormale. L'apprendimento può essere o non essere compromesso.

Il trattamento farmacologico non è indicato per tutti i pazienti con questo disturbo e la decisione di usare il farmaco si deve basare su una valutazione molto accurata della gravità dei sintomi e della compromissione del paziente in relazione alla sua età e alla persistenza dei sintomi stessi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Strattera può essere somministrato in una singola dose giornaliera al mattino. I pazienti che non hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente (per tollerabilità [per esempio per nausea o sonnolenza] o efficacia) assumendo Strattera in una singola dose giornaliera, potrebbero trarre beneficio suddividendo la dose giornaliera del medicinale in due dosi uguali, la prima al mattino e la seconda nel tardo pomeriggio o nella prima serata.

Popolazione pediatrica:

Dosaggio nella popolazione pediatrica di peso corporeo fino a 70 kg:

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5 mg/kg.

La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili). Dosi superiori a 1,2 mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8 mg/kg/die

e di dosi totali giornaliere superiori a 1,8 mg/kg. In alcuni casi potrebbe essere appropriato continuare il trattamento in età adulta.

Dosaggio nella popolazione pediatrica di peso corporeo superiore a 70 kg:

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di 80 mg. Dosi superiori a 80 mg non hanno dimostrato benefici ulteriori. La massima dose totale giornaliera raccomandata è di 100 mg. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg e di dosi totali giornaliere superiori a 150 mg.

Adulti:

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento giornaliera consigliata è da 80 mg a 100 mg. La massima dose totale giornaliera raccomandata è di 100 mg. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg e di dosi totali giornaliere superiori a 150 mg.

Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo medicinale:

Screening pre-trattamento:

Prima della prescrizione è necessario eseguire un'anamnesi medica appropriata e una valutazione iniziale dello status cardiovascolare del paziente, che include la pressione del sangue e la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Monitoraggio in corso di trattamento:

Lo status cardiovascolare deve essere controllato regolarmente registrando la pressione del sangue e la frequenza cardiaca dopo ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni sei mesi. Per i pazienti pediatrici si raccomanda l'uso di un grafico percentile. Per gli adulti devono essere seguite le attuali linee guida di riferimento per l'ipertensione. (Vedere paragrafo 4.4).

Interruzione del trattamento:

Nel programma di sviluppo del farmaco non sono stati descritti chiari sintomi da interruzione del trattamento. In caso di effetti avversi significativi, atomoxetina può essere interrotta bruscamente; altrimenti il medicinale può essere diminuito lentamente in un periodo di tempo appropriato.

Il trattamento con Strattera non deve necessariamente durare per un tempo indefinito. Deve essere eseguita una rivalutazione della necessità di continuare la terapia per oltre 1 anno, in particolare se il paziente ha ottenuto una risposta stabile e soddisfacente.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica: Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Classe B secondo la classificazione di Child-Pugh), le dosi iniziali e di mantenimento devono essere ridotte al 50% della dose abituale. Nei pazienti con insufficienza epatica grave (Classe C secondo la classificazione di Child-Pugh), le dosi iniziali e di mantenimento devono essere ridotte al 25% della dose abituale. (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: i pazienti con malattia renale in fase terminale hanno avuto un'esposizione sistemica ad atomoxetina più elevata rispetto ai soggetti sani (incremento di circa il 65%), ma non è stata osservata differenza correggendo l'esposizione per il dosaggio in mg/kg. Strattera può pertanto essere somministrato ai pazienti affetti da ADHD con malattia renale in fase terminale o con un grado minore di insufficienza renale usando la posologia abituale. L'atomoxetina potrebbe esacerbare l'ipertensione nei pazienti con malattia renale in fase terminale. (vedere paragrafo 5.2).

Circa il 7% della popolazione caucasica ha un genotipo corrispondente ad un enzima CYP2D6 non funzionale (denominati metabolizzatori lenti CYP2D6). I pazienti con questo genotipo hanno un'esposizione ad atomoxetina diverse volte più alta rispetto ai pazienti con un enzima funzionale. I metabolizzatori lenti sono pertanto a più alto rischio di eventi avversi (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). Nei pazienti con genotipo noto di metabolizzatore lento devono essere prese in considerazione una dose iniziale più bassa e una più lenta titolazione del dosaggio.

Popolazione anziana: l'uso di atomoxetina nei pazienti con più di 65 anni di età non è stato valutato sistematicamente.

Popolazione pediatrica sotto i 6 anni di età: la sicurezza e l'efficacia di Strattera nei bambini al di sotto dei 6 anni di età non sono state stabilite. Pertanto, Strattera non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale. Strattera può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atomoxetina non deve essere usata in associazione agli inibitori della monoamino-ossidasi (IMAO).

Atomoxetina non deve essere usata per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO. Il trattamento con un IMAO non deve essere iniziato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con atomoxetina.

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

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego - Effetti cardiovascolari). Gravi malattie cardiovascolari possono includere ipertensione grave, insufficienza cardiaca, patologia arteriosa occlusiva, angina, cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, cardiomiopatie, infarto del miocardio, aritmie potenzialmente pericolose per la vita e patologie a carico dei canali (malattie causate da una disfunzione dei canali ionici). Gravi malattie cerebrovascolari possono includere aneurisma cerebrale o ictus.

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con feocromocitoma o una storia di feocromocitoma (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego - Effetti cardiovascolari).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Comportamento suicida

Nei pazienti trattati con atomoxetina, è stato riportato comportamento suicida (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria). In studi clinici in doppio cieco, casi di comportamento suicida sono stati non comuni, ma osservati più frequentemente tra i bambini e gli adolescenti trattati con atomoxetina rispetto a quelli trattati con placebo in cui non ci sono stati casi. Negli studi clinici in doppio cieco effettuati negli adulti non c'è stata differenza nella frequenza di comportamento suicida tra atomoxetina e placebo. I pazienti in trattamento per l'ADHD devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di comportamenti suicidi.

Morte improvvisa e anomalie cardiache preesistenti

E' stata riportata morte improvvisa in pazienti con anomalie strutturali cardiache che stavano assumendo atomoxetina alle dosi abituali. Sebbene alcune gravi anomalie strutturali cardiache da sole comportino un aumentato rischio di morte improvvisa, atomoxetina deve essere usata solo con cautela nei pazienti con note anomalie strutturali cardiache gravi e dopo aver consultato un cardiologo.

Effetti cardiovascolari

Atomoxetina può avere effetti sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna.

Nella maggior parte dei pazienti in trattamento con atomoxetina si verifica un modesto aumento della frequenza cardiaca (in media <10 bpm) e/o un incremento della pressione arteriosa (in media <5 mm Hg) (vedere paragrafo 4.8).

Tuttavia, i dati combinati provenienti dagli studi clinici controllati e non controllati per l'ADHD mostrano che circa l'8-12% dei bambini e degli adolescenti e il 6-10% degli adulti presenta una più marcata variazione della

frequenza cardiaca (di 20 battiti al minuto o maggiore) e della pressione sanguigna (di 15-20 mm Hg o maggiore). L'analisi di questi dati degli studi clinici ha mostrato che circa il 15-26% dei bambini e degli adolescenti e il 27-32% degli adulti che ha presentato tali variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca durante il trattamento con atomoxetina ha avuto aumenti prolungati o progressivi. Variazioni prolungate della pressione sanguigna possono potenzialmente contribuire, nel lungo termine, a conseguenze cliniche quali l'ipertrofia miocardica.

Come conseguenza di questi risultati, per i pazienti che vengono presi in considerazione per il trattamento con atomoxetina deve essere effettuata un'anamnesi accurata e un esame fisico per valutare la presenza di malattia cardiaca e tali pazienti devono ricevere una ulteriore valutazione specialistica cardiologica se gli accertamenti iniziali suggeriscono storia di malattia cardiaca o malattia cardiaca.

Si raccomanda di misurare la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna e di registrarle prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento, dopo ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi per individuare possibili aumenti clinicamente importanti. Per i pazienti pediatrici si raccomanda l'uso di un grafico percentile. Per gli adulti devono essere seguite le attuali linee guida di riferimento per l'ipertensione.

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con gravi patologie cardiovascolari o cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni - Gravi malattie cardiovascolari e cerebrovascolari). Atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni mediche di base potrebbero essere aggravate da un aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, come i pazienti con ipertensione, tachicardia o con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari.

I pazienti che sviluppano sintomi come palpitazioni, dolore toracico da sforzo, sincope inspiegata, dispnea o altri sintomi che suggeriscono una malattia cardiaca durante il trattamento con atomoxetina devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione specialistica cardiologica.

Inoltre, atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con sindrome congenita o acquisita del QT lungo o con familiarità per prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Poiché è stata riportata anche ipotensione ortostatica, atomoxetina deve essere usata con cautela in ogni situazione che può predisporre il paziente ad ipotensione o in situazioni associate a improvvise variazioni della frequenza cardiaca o della pressione sanguigna.

Effetti cerebrovascolari

I pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per disturbi cerebrovascolari (come una storia di malattia cardiovascolare, l'uso concomitante di medicinali che aumentano la pressione sanguigna) devono essere valutati ad ogni visita per segni e sintomi neurologici dopo aver iniziato il trattamento con atomoxetina.

Effetti epatici

Molto raramente sono stati riportati casi spontanei di danno epatico, caratterizzato da livelli elevati degli enzimi epatici e della bilirubina associati ad ittero. Inoltre, molto raramente è stato riportato danno epatico grave, inclusa insufficienza epatica acuta. Strattera deve essere interrotto nei pazienti con ittero o con esami di laboratorio che indicano danno epatico e non deve essere somministrato nuovamente.

Sintomi psicotici o maniacali

Sintomi maniacali o psicotici che si manifestano durante il trattamento con atomoxetina, per esempio allucinazioni, idee deliranti, mania o agitazione in pazienti senza una precedente storia di disturbo psicotico o di mania, possono essere causati da atomoxetina alle dosi abituali. Se si manifestano tali sintomi, si devono prendere in considerazione la possibilità che siano causati da atomoxetina e la sospensione del trattamento. La possibilità che Strattera causi il peggioramento di sintomi psicotici o maniacali preesistenti non può essere esclusa.

Comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva

Negli studi clinici è stata osservata ostilità (soprattutto aggressività, comportamento di opposizione e collera) con maggior frequenza nei bambini, adolescenti e adulti trattati con Strattera rispetto a quelli trattati con placebo. Negli studi clinici è stata osservata labilità emotiva con maggior frequenza nei bambini trattati con Strattera rispetto a quelli trattati con placebo. I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di comportamenti aggressivi, ostilità o labilità emotiva.

Eventi allergici possibili

Sebbene non comuni, in pazienti in trattamento con atomoxetina, sono state riportate reazioni allergiche, che includono reazioni anafilattiche, rash, edema angioneurotico e orticaria.

Convulsioni

Le convulsioni sono un rischio potenziale associato ad atomoxetina. Il trattamento con atomoxetina deve essere iniziato con cautela in pazienti con storia di convulsioni. L'interruzione del trattamento con atomoxetina deve essere considerata in qualsiasi paziente che sviluppa convulsioni o nel caso di un aumento della frequenza delle convulsioni qualora non venga identificata nessuna altra causa.

Crescita e sviluppo

Durante il trattamento con atomoxetina la crescita e lo sviluppo nei bambini e negli adolescenti devono essere monitorati. I pazienti che richiedono trattamenti a lungo termine devono essere monitorati periodicamente e si deve considerare la possibilità di ridurre la dose o interrompere la terapia in quei bambini e adolescenti che presentano una crescita o un aumento di peso non soddisfacenti.

I dati clinici non suggeriscono un effetto negativo dell'atomoxetina sulle funzioni cognitive o sulla maturazione sessuale, tuttavia la quantità di dati a

lungo termine disponibili è limitata. Pertanto, i pazienti che richiedono una terapia a lungo termine devono essere attentamente monitorati.

Insorgenza o peggioramento di depressione, ansia e tic in comorbidità

In uno studio controllato condotto in pazienti pediatrici con ADHD e contemporanea presenza di tic motori cronici o di sindrome di Tourette, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno avuto un peggioramento dei tic rispetto a quelli trattati con placebo. In uno studio controllato condotto in pazienti adolescenti con ADHD e contemporanea presenza di disturbo depressivo maggiore, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno avuto un peggioramento della depressione rispetto a quelli trattati con placebo. In due studi controllati condotti in pazienti con ADHD (uno in pazienti pediatrici e uno in pazienti adulti) e contemporanea presenza di disturbi d'ansia, i pazienti trattati con atomoxetina non hanno avuto un peggioramento dell'ansia rispetto ai quelli trattati con placebo.

Nel periodo postmarketing sono stati riportati rari casi di ansia e depressione o di umore depresso e casi molto rari di tic in pazienti che assumevano atomoxetina (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che sono in trattamento per l'ADHD con atomoxetina devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di sintomi d'ansia, umore depresso e depressione o tic.

Popolazione pediatrica sotto i 6 anni di età

Strattera non deve essere usato nei pazienti con meno di 6 anni poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questa fascia di età.

Altro uso terapeutico

Strattera non è indicato per il trattamento di episodi di depressione maggiore e/o di ansia, poiché i risultati di studi clinici su adulti in queste condizioni, in assenza di ADHD, non hanno dimostrato alcun effetto rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su atomoxetina

IMAO

Atomoxetina non deve essere usata in combinazione con IMAO (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori del CYP2D6 (SSRI (come fluoxetina e paroxetina), chinidina, terbinafina)

Nei pazienti che ricevono questi medicinali, l'esposizione ad atomoxetina può essere aumentata da 6 a 8 volte e la C_{ss} max essere 3-4 volte maggiore perché l'atomoxetina viene metabolizzata dal CYP2D6. Nei pazienti che stanno già assumendo medicinali inibitori del CYP2D6 può essere necessaria una titolazione più lenta e una dose finale più bassa di atomoxetina. Se viene prescritto o sospeso un inibitore del CYP2D6 dopo che è stata effettuata la titolazione di atomoxetina alla dose appropriata, la risposta clinica e la

tollerabilità in questo paziente devono essere rivalutate per stabilire se è necessario un aggiustamento del dosaggio.

E' consigliata cautela quando si somministra atomoxetina contemporaneamente a potenti inibitori di enzimi del citocromo P450 diversi dal CYP2D6 a pazienti che sono metabolizzatori lenti CYP2D6 poiché non è noto il rischio di un aumento clinicamente rilevante dell'esposizione ad atomoxetina in vivo.

Salbutamolo (o altri beta 2 agonisti)

Atomoxetina deve essere somministrata con cautela a pazienti in trattamento con alte dosi di salbutamolo (o altri beta 2-agonisti) assunto per nebulizzazione o per via sistemica in quanto gli effetti cardiovascolari possono essere potenziati.

Sono stati riportati dei risultati contraddittori relativamente a questa interazione. La somministrazione per via sistemica di salbutamolo (600 µg e.v. in 2 ore) in associazione ad atomoxetina (60 mg due volte al giorno per 5 giorni) ha causato aumenti della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Questo effetto è stato più marcato dopo una somministrazione iniziale concomitante di salbutamolo e atomoxetina, ma è ritornato al valore basale alla fine delle 8 ore. Tuttavia, in uno studio diverso condotto su adulti sani asiatici, metabolizzatori rapidi di atomoxetina, gli effetti sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca di una dose standard di salbutamolo somministrato per inalazione (200 µg) non sono stati aumentati dalla concomitante somministrazione a breve termine di atomoxetina (80 mg una volta al giorno per 5 giorni). Analogamente, la frequenza cardiaca dopo inalazioni multiple di salbutamolo (800 µg) è stata simile in presenza o assenza di atomoxetina.

Deve essere prestata attenzione nel monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna e possono essere giustificati aggiustamenti della dose o di atomoxetina o di salbutamolo (o altri beta 2 agonisti) in caso di aumenti significativi della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante la somministrazione concomitante di questi medicinali.

Esiste la possibilità di un aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT quando atomoxetina è somministrata con altri medicinali che prolungano l'intervallo QT (come i neurolettici, gli antiaritmici di classe IA e III, la moxifloxacina, l'eritromicina, il metadone, la meflochina, gli antidepressivi triciclici, il litio o la cisapride), medicinali che causano uno squilibrio elettrolitico (come i diuretici tiazidici) e medicinali inibitori del CYP2D6.

Le convulsioni rappresentano un potenziale rischio associato ad atomoxetina. E' consigliata cautela nell'uso contemporaneo di medicinali noti per la capacità di indurre un abbassamento della soglia convulsiva (come gli antidepressivi triciclici o gli SSRI, i neurolettici, le fenotiazine o il butirrofenone, la meflochina, la cloroquina, il bupropione o il tramadolo) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, è consigliata cautela quando viene interrotto il trattamento concomitante con benzodiazepine per la possibile comparsa di convulsioni associate alla sospensione del trattamento.

Medicinali antiipertensivi

Atomoxetina deve essere usata con cautela insieme con medicinali antiipertensivi. A causa del possibile aumento della pressione sanguigna, l'atomoxetina può ridurre l'efficacia dei medicinali antiipertensivi/medicinali usati per trattare l'ipertensione. Deve essere prestata attenzione nel monitoraggio della pressione sanguigna e una rivalutazione del trattamento con atomoxetina o dei medicinali antiipertensivi può essere giustificata nel caso di variazioni significative della pressione sanguigna.

Agenti pressori o medicinali che aumentano la pressione sanguigna

A causa del possibile aumento degli effetti sulla pressione sanguigna, atomoxetina deve essere usata con cautela insieme con agenti pressori o medicinali che possono aumentare la pressione sanguigna (come il salbutamolo). Deve essere prestata attenzione nel monitoraggio della pressione sanguigna e una rivalutazione del trattamento o con atomoxetina o con gli agenti pressori che aumentano la pressione sanguigna può essere giustificata nel caso di variazione significativa della pressione sanguigna.

Medicinali che interferiscono con la noradrenalina

I medicinali che interferiscono con la noradrenalina devono essere usati con cautela in concomitanza ad atomoxetina a causa di possibili effetti farmacologici additivi o sinergici. Esempi di tali medicinali includono gli antidepressivi come imipramina, venlafaxina e mirtazapina, oppure i decongestionanti come pseudoefedrina o fenilefrina.

Medicinali che influenzano il pH gastrico

I medicinali che aumentano il pH gastrico (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio, omeprazolo) non hanno effetto sulla biodisponibilità di atomoxetina.

Medicinali con elevato legame alle proteine plasmatiche

Sono stati effettuati studi in vitro di spiazzamento del medicinale usando concentrazioni terapeutiche di atomoxetina e di altri medicinali ad elevato legame con le proteine plasmatiche. Il warfarin, l'acido acetilsalicilico, la fenitoina o il diazepam non influenzano il legame di atomoxetina con l'albumina umana. Analogamente l'atomoxetina non influenza il legame di questi composti con l'albumina umana.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali in generale non indicano effetti dannosi diretti per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sull'esposizione ad atomoxetina in gravidanza sono limitati. Tali dati sono insufficienti per indicare se esista o meno un'associazione tra atomoxetina e effetti avversi durante la gravidanza e l'allattamento. L'atomoxetina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Nei ratti l'atomoxetina e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se l'atomoxetina sia escretata nel latte umano. A causa della mancanza di dati, l'atomoxetina deve essere evitata durante l'allattamento.

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

I dati sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari sono limitati. Strattera altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Atomoxetina è stata associata a un'aumentata frequenza di affaticamento, sonnolenza e vertigini rispetto al placebo nei pazienti pediatrici e adulti. I pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari pericolosi, fino a quando non siano ragionevolmente sicuri che le loro capacità non siano influenzate dall'atomoxetina.

4.8 Effetti indesiderati

Popolazione pediatrica:

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi controllati con placebo su pazienti pediatrici, gli eventi avversi più comunemente associati ad atomoxetina sono stati cefalea, dolore addominale¹ e diminuzione dell'appetito, riportati rispettivamente da circa il 19%, 18% e il 16% dei pazienti, ma questi raramente causano interruzione del trattamento (i tassi di interruzione sono dello 0,1% per la cefalea, dello 0,2% per il dolore addominale e dello 0,0% per la diminuzione dell'appetito). Dolore addominale e diminuzione dell'appetito sono generalmente transitori.

In associazione alla diminuzione dell'appetito, alcuni pazienti all'inizio del trattamento hanno avuto un ritardo della crescita in termini sia di aumento di peso che di altezza. In media, dopo un'iniziale diminuzione dell'aumento del peso e dell'altezza, i pazienti trattati con atomoxetina hanno recuperato ai valori medi di peso e altezza predetti dai dati basali del gruppo di pazienti nel trattamento a lungo termine.

Nausea, vomito e sonnolenza² possono verificarsi in circa il 10% - 11% dei pazienti, specialmente nel primo mese di terapia. Comunque, tali episodi sono stati generalmente di entità da lieve a moderata e transitori e non hanno portato ad un significativo numero di interruzioni del trattamento (il tasso di interruzione \leq 0,5%).

Sia negli studi pediatrici sia negli studi negli adulti controllati con placebo, nei pazienti trattati con atomoxetina si sono verificati un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sistolica e diastolica (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'effetto sul tono noradrenergico, nei pazienti che assumevano atomoxetina sono stati riportati ipotensione ortostatica (0,2%) e sincope (0,8%). L'atomoxetina deve essere usata con cautela in ogni condizione che predisponga il paziente ad ipotensione.

La tabella degli effetti indesiderati che segue si basa sulle segnalazioni di eventi avversi e sugli esami di laboratorio effettuati durante gli studi clinici e sulle segnalazioni spontanee riportate nei bambini e adolescenti nel periodo postmarketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Frequenza stimata: 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 ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito.	Anoressia (perdita dell'appetito).		
Disturbi psichiatrici		Irritabilità, sbalzi di umore, insonnia ³ , agitazione*, ansia, depressione e umore depresso*, tic*.	Eventi correlati al suicidio, aggressività, ostilità, labilità emotiva *, psicosi (incluse allucinazioni) *.	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza. ²	Vertigini.	Sincope, tremore, emicrania, parestesia *, ipoestesia *, convulsioni *.	
Patologie dell'occhio		Midriasi.	Visione offuscata.	
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT **.	
Patologie vascolari				Fenomeno di Raynaud.
Patologie respiratorie,			Dispnea (vedere	

toraciche e mediastiniche			paragrafo 4.4).	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ¹ , vomito, nausea.	Stipsi, dispepsia.		
Patologie epatobiliari			Aumento della bilirubina ematica *.	Test di funzionalità epatica con valori anomali/aumentati, ittero, epatite, danno epatico, insufficienza epatica acuta *.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, prurito, rash.	Iperidrosi, reazioni allergiche.	
Patologie renali e urinarie				Difficoltà iniziale alla minzione, ritenzione urinaria.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo, dolore ai genitali maschili.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, letargia, dolore toracico (vedere paragrafo 4.4).	Astenia	
Esami diagnostici	Aumento della pressione sanguigna ⁴ , aumento della frequenza cardiaca ⁴	Perdita di peso.		

¹ Include anche dolore alla parte superiore dell'addome, malessere a livello epigastrico, addominale e dello stomaco.

² Include anche sedazione.

³ Include insonnia iniziale, centrale e terminale (risveglio mattutino precoce).

⁴ La frequenza cardiaca e la pressione sanguigna si basano sulla misurazione dei parametri vitali.

* Vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Metabolizzatori lenti CYP2D6 (PM)

I seguenti eventi avversi si sono verificati con una percentuale di almeno il 2% nei pazienti metabolizzatori lenti CYP2D6 e sono stati più frequenti nei pazienti metabolizzatori lenti (PM) CYP2D6 rispetto ai pazienti metabolizzatori rapidi (EM) CYP2D6 in maniera statisticamente significativa: diminuzione dell'appetito (24,1% nei pazienti PM, 17,0% nei pazienti EM); insonnia combinata (comprendente insonnia, insonnia centrale e insonnia iniziale, 14,9% nei pazienti PM, 9,7% nei pazienti EM); depressione combinata (comprendente

depressione, depressione maggiore, sintomi depressivi, umore depresso e disforia, 6,5% nei pazienti PM e 4,1% nei pazienti EM), riduzione di peso (7,3% nei pazienti PM, 4,4% nei pazienti EM), stipsi (6,8% nei pazienti PM, 4,3% nei pazienti EM); tremore (4,5% nei pazienti PM, 0,9% nei pazienti EM); sedazione (3,9% nei pazienti PM, 2,1% nei pazienti EM); escoriazione (3,9% nei pazienti PM, 1,7% nei pazienti EM); enuresi (3,0% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM); congiuntivite (2,5% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM); sincope (2,5% nei pazienti PM, 0,7% nei pazienti EM); risveglio mattutino precoce (2,3% nei pazienti PM, 0,8% nei pazienti EM); midriasi (2,0% nei pazienti PM, 0,6% nei pazienti EM). Il seguente evento, pur non soddisfacendo i criteri sopra citati, è degno di nota: disturbo d'ansia generalizzato (0,8% nei pazienti PM, 0,1% nei pazienti EM). Inoltre, in studi durati fino a 10 settimane, la perdita di peso è stata più pronunciata nei pazienti PM (in media 0,6 kg nei pazienti EM e 1,1 kg nei pazienti PM).

Adulti:

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici sull'ADHD negli adulti, durante il trattamento con atomoxetina, gli eventi avversi più frequenti, secondo la classificazione per sistemi e organi, sono stati le patologie gastrointestinali, quelle del sistema nervoso e i disturbi psichiatrici. Gli eventi avversi più comuni riportati ($\geq 5\%$) sono stati diminuzione dell'appetito (14,9%), insonnia (11,3%), cefalea (16,3%), secchezza del cavo orale (18,4%) e nausea (26,7%). La maggior parte di questi eventi sono stati di gravità da lieve a moderata e gli eventi più frequentemente riportati come gravi sono stati nausea, insonnia, affaticamento e cefalea. L'insorgenza di ritenzione o di esitazione urinaria nei pazienti adulti deve essere considerata potenzialmente correlata ad atomoxetina.

La tabella degli effetti indesiderati che segue si basa sulle segnalazioni di eventi avversi e sugli esami di laboratorio effettuati durante gli studi clinici e sulle segnalazioni spontanee riportate negli adulti nel periodo postmarketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Frequenza stimata: 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 ($< 1/10.000$).

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito.			

Disturbi psichiatrici	Insonnia ² .	Agitazione *, diminuzione della libido, disturbi del sonno, depressione e umore depresso *, ansia.	Eventi correlati a comportamento suicida *, aggressività, ostilità, labilità emotiva *, irrequietezza, tic *.	Psicosi (incluse allucinazioni)*.
Patologie del sistema nervoso	Cefalea,	Vertigini, disgeusia, parestesia, sonnolenza (inclusa sedazione), tremore.	Sincope, emicrania, ipoestesia*.	Convulsioni **.
Patologie dell'occhio			Visione offuscata.	
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia.	Prolungamento dell'intervallo QT **.	
Patologie vascolari		Rossore, Vampate di calore.	Sensazione di freddo alle estremità.	Fenomeno di Raynaud.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci, nausea.	Dolore addominale ¹ , stipsi, dispepsia, flatulenza, vomito.		

Patologie epatobiliari				Test di funzionalità epatica con valori anomali/aumentati, ittero, epatite, danno epatico, insufficienza epatica acuta, aumento della bilirubina ematica*.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, iperidrosi, rash.	Reazioni allergiche ⁴ , prurito, orticaria.	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari.	
Patologie renali e urinarie		Disuria, pollachiuria, esitazione urinaria, ritenzione urinaria.	Urgenza minzionale.	
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella		Dismenorrea, disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, prostatiti, dolore ai genitali maschili.	Mancanza di eiaculazione, mestruazioni irregolari, orgasmo anomalo.	Priapismo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, letargia, brividi, nervosismo, irritabilità, sete.	Sensazione di freddo. Dolore toracico (vedere paragrafo 4.4)	
Esami diagnostici	Aumento della pressione sanguigna ³ , aumento della frequenza cardiaca ³	Perdita di peso.		

¹ Include anche dolore alla parte superiore dell'addome, malessere a livello epigastrico, addominale e dello stomaco.

² Include anche insonnia iniziale, centrale e terminale (risveglio mattutino precoce).

³ La frequenza cardiaca e la pressione sanguigna si basano sulla misurazione di parametri vitali.

⁴ Include reazioni anafilattiche e edema angioneurotico.

* Vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Metabolizzatori lenti CYP2D6 (PM)

I seguenti eventi avversi si sono verificati con una percentuale di almeno il 2% nei pazienti metabolizzatori lenti CYP2D6 e sono stati più frequenti nei pazienti metabolizzatori lenti (PM) CYP2D6 rispetto ai pazienti metabolizzatori rapidi (EM) CYP2D6 in maniera statisticamente significativa: visione offuscata (3,9% nei pazienti PM, 1,3% nei pazienti EM), secchezza delle fauci (34,5% nei pazienti PM, 17,4% nei pazienti EM), stipsi (11,3% nei pazienti PM, 6,7% nei pazienti EM), nervosismo (4,9% nei pazienti PM, 1,9% nei pazienti EM), diminuzione dell'appetito (23,2% nei pazienti PM, 14,7% nei pazienti EM), tremore (5,4% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM), insonnia (19,2% nei pazienti PM, 11,3% nei pazienti EM), disturbo del sonno (6,9% nei pazienti PM, 3,4% nei pazienti EM), insonnia centrale (5,4% nei pazienti PM, 2,7% nei pazienti EM), insonnia terminale (3% nei pazienti PM, 0,9% nei pazienti EM), ritenzione urinaria (5,9% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM), disfunzione erettile (20,9% nei pazienti PM, 8,9% nei pazienti EM), disturbo dell'eiaculazione (6,1% nei pazienti PM, 2,2% nei pazienti EM), iperidrosi (14,8% nei pazienti PM, 6,8% nei pazienti EM), sensazione di freddo periferico (3% nei pazienti PM, 0,5% nei pazienti EM).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Nel periodo postmarketing sono stati riportati casi non fatali di sovradosaggio acuto e cronico di atomoxetina usata da sola. I sintomi da sovradosaggio acuto e cronico più comunemente riportati sono stati sintomi gastrointestinali, sonnolenza, vertigini, tremore e comportamento anormale. Sono state inoltre riportate iperattività e agitazione. Sono stati osservati anche segni e sintomi compatibili con un'attivazione da lieve a moderata del sistema nervoso simpatico (ad esempio tachicardia, aumento della pressione sanguigna, midriasi, secchezza delle fauci) e sono stati riportati casi di prurito e rash. La maggior parte degli eventi sono stati di grado da lieve a moderato. In alcuni casi di sovradosaggio con atomoxetina sono state riportate convulsioni e molto raramente prolungamento dell'intervallo QT. Sono stati segnalati anche dei casi fatali di sovradosaggio acuto associati all'assunzione di atomoxetina con almeno un altro medicinale.

L'esperienza relativa al sovradosaggio di atomoxetina negli studi clinici è limitata.

Trattamento

Bisogna assicurare la pervietà delle vie aeree del paziente. Per limitare l'assorbimento può essere utile il carbone attivo se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione. E' raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e cardiaci, insieme con adeguate misure sintomatiche e di supporto. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per un minimo di 6 ore. Visto l'elevato legame dell'atomoxetina con le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi sia utile nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici, simpaticomimetici ad azione centrale.

Codice ATC: N06BA09.

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

L'atomoxetina è un inibitore potente e altamente selettivo del trasportatore presinaptico della noradrenalina, suo presunto meccanismo d'azione, senza presentare un'azione diretta sui trasportatori della serotonina o della

dopamina. L'atomoxetina ha un'affinità minima per altri recettori noradrenergici o per trasportatori o recettori di altri neurotrasmettitori. I due principali metaboliti ossidativi di atomoxetina sono la 4-idrossiatomoxetina e la N-desmetilatomoxetina.

La 4-idrossiatomoxetina ha la stessa potenza dell'atomoxetina come inibitore del trasportatore della noradrenalina ma, a differenza dell'atomoxetina, questo metabolita esercita anche un'azione inibitoria sul trasportatore della serotonina. Tuttavia, qualsiasi effetto su questo trasportatore è probabilmente minimo, dal momento che la maggior parte della 4-idrossiatomoxetina viene ulteriormente metabolizzata, pertanto essa si trova nel plasma a concentrazioni molto basse (1% della concentrazione dell'atomoxetina in pazienti metabolizzatori rapidi e 0,1% della concentrazione dell'atomoxetina in quelli metabolizzatori lenti). La N-desmetilatomoxetina possiede un'attività farmacologica sostanzialmente inferiore rispetto all'atomoxetina. Allo steady-state essa è presente nel plasma a concentrazioni inferiori a quelle di atomoxetina nei metabolizzatori rapidi e a concentrazioni comparabili a quelle di atomoxetina nei metabolizzatori lenti.

L'atomoxetina non è uno psicostimolante e non è un derivato anfetaminico. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su soggetti adulti per valutare il potenziale di abuso confrontando gli effetti di atomoxetina con quelli del placebo, l'atomoxetina non è stata associata con un modello di risposta che suggerisce proprietà stimolanti o euforizzanti.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici con Strattera hanno coinvolto oltre 5000 bambini e adolescenti affetti da ADHD. L'efficacia in acuto di Strattera nel trattamento dell'ADHD è stata inizialmente stabilita in sei studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di durata compresa tra sei e nove settimane.

I segni e sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando le variazioni medie dal baseline all'endpoint nei pazienti trattati con Strattera e di quelli trattati con placebo. In ciascuno dei sei studi atomoxetina è risultata superiore in modo statisticamente significativo al placebo nel ridurre segni e sintomi dell'ADHD.

Inoltre, l'efficacia dell'atomoxetina nel mantenere la risposta sintomatologica è stata dimostrata in uno studio di un anno, controllato con placebo, condotto principalmente in Europa su più di 400 bambini e adolescenti (trattamento acuto in aperto per circa 3 mesi seguito da 9 mesi di trattamento di mantenimento in doppio cieco verso placebo). La percentuale di pazienti che hanno avuto una ricaduta dopo 1 anno è stata rispettivamente del 18,7% con atomoxetina e del 31,4% con placebo. Dopo un anno di trattamento con atomoxetina, i pazienti che hanno continuato il trattamento con atomoxetina per ulteriori 6 mesi hanno avuto meno probabilità di una ricaduta o di un parziale ritorno della sintomatologia, rispetto ai pazienti che hanno interrotto il trattamento attivo e sono passati al placebo (rispettivamente 2% vs. 12%). Durante il trattamento a lungo termine, per bambini ed adolescenti deve essere effettuata una valutazione periodica della risposta al trattamento in corso.

Strattera è risultato efficace in una singola dose giornaliera e in due somministrazioni separate, una al mattino ed una nel tardo pomeriggio/nella prima serata. Strattera somministrato in singola dose giornaliera ha mostrato in modo statisticamente significativo una maggiore riduzione della gravità dei sintomi dell'ADHD rispetto al placebo, secondo il giudizio di insegnanti e genitori.

Studi con comparatore attivo

In uno studio pediatrico di 6 settimane, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, per valutare la non inferiorità di atomoxetina rispetto a un comparatore standard come metilfenidato a rilascio prolungato, il comparatore ha mostrato di essere associato con una percentuale di risposta superiore rispetto ad atomoxetina. La percentuale di pazienti classificata come responder è stata pari al 23,5% (placebo), al 44,6% (atomoxetina) e al 56,4% (metilfenidato). Sia atomoxetina sia il comparatore sono stati statisticamente superiori al placebo e il metilfenidato è stato statisticamente superiore all'atomoxetina ($p=0.016$). Tuttavia, questo studio escludeva i pazienti che erano non-responder agli stimolanti.

Popolazione adulta

Strattera è stato studiato in oltre 4800 adulti che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM-IV per l'ADHD. L'efficacia in acuto di Strattera nel trattamento degli adulti è stata stabilita in sei studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo di durata compresa tra dieci e sedici settimane. I segni e sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando le variazioni medie dal basale all'endpoint dei pazienti trattati con atomoxetina e di quelli trattati con placebo. In ciascuno dei sei studi, atomoxetina è risultata superiore in modo statisticamente significativo al placebo nel ridurre segni e sintomi dell'ADHD (Tabella X). I pazienti trattati con atomoxetina hanno avuto dei miglioramenti maggiori in modo statisticamente significativo in termini di Impresione clinica globale di gravità (scala CGI-S) all'endpoint rispetto ai pazienti trattati con placebo in tutti i 6 studi in acuto e hanno avuto dei miglioramenti maggiori, in modo statisticamente significativo, del funzionamento correlato all'ADHD in tutti i 3 studi in acuto in cui questo è stato valutato (Tabella X). L'efficacia a lungo termine è stata confermata in 2 studi a 6 mesi, controllati con placebo, ma non è stata dimostrata in un terzo studio (Tabella X).

Tabella X Variazioni medie delle misure di efficacia negli studi controllati con placebo

		Variazioni dal basale nei pazienti con almeno una misurazione post-basale (LOCF)						
		N	CAARS-Inv:SV AISRS^a		CGI-S		AAQoL	
Studio	Trattamento		Variazione media	p-value	Variazione media	p-value	Variazione media	p-value
Studi in acuto								

LYAA	ATX PBO	13 3 13 4	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-
LYAO	ATX PBO	12 4 12 4	-10,5 -6,7	0,002	-0,5	0,002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	17 1 15 8	-8,7 -5,6	<0,0 01	-0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	19 2 19 8	-10,7 -7,2	<0,0 01	-0,7	<0,0 01	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	19 1 19 5	-14,3 -8,8	<0,0 01	-1,3 -0,8	<0,0 01	12,83 8,20	<0,0 01
Studi a lungo termine								
LYBV	ATX PBO	18 5 10 9	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	21 4 21 6	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYC W	ATX PBO	11 3 12 0	-14,3 -8,3	<0,0 01	-1,2 -0,7	<0,0 01	-	-

Abbreviazioni: AAQoL = Punteggio totale della scala per la valutazione della qualità della vita per gli adulti con ADHD; AISRS = Punteggio totale della scala di valutazione dei sintomi dell'investigatore per gli adulti con ADHD; ATX = atomoxetina; CAARS-Inv: SV = Scala di Conners per gli adulti con ADHD (investigatore): versione di screening (*Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score*); CGI-S = Impresione clinica globale di gravità; LOCF = Ultima osservazione portata a termine; PBO = placebo.

a: scale dei sintomi dell'ADHD; i risultati mostrati per lo Studio LYBY sono secondo la scala AISRS; i risultati per tutti gli altri studi sono secondo la scala CAARS-Inv:SV.

Nelle analisi di sensibilità con il metodo dell'osservazione basale portata a termine (*baseline-observation-carried-forward method*) per i pazienti con

nessuna misurazione post-basale (cioè tutti i pazienti trattati). I risultati sono stati coerenti con i risultati mostrati nella Tabella X.

Nelle analisi di risposta clinicamente significativa in tutti i 6 studi in acuto ed in entrambi gli studi di successo a lungo termine, utilizzando una varietà di definizioni a priori e post hoc, i pazienti trattati con atomoxetina, coerentemente, avevano percentuali di risposta più elevate in modo statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella Y).

Tabella Y Numero (n) e percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri di risposta negli studi controllati con placebo accorpati

Gruppo di trattamento	Risposta definita dal miglioramento di almeno un punto secondo la scala CGI-S			Risposta definita dal 40% di miglioramento secondo la scala CAARS-Inv:SV all'endpoint		
	N	n (%)	p-value	N	n (%)	p-value
Studi in acuto accorpati^a						
ATX	640	401	<0,00	841	347	<0,00
PBO	652	(62.7%) 283 (43.4%)	1	851	(41.3%) 215 (25.3%)	1
Studi a lungo termine accorpati^a						
ATX	758	482	<0,00	663	292	<0,00
PBO	611	(63.6%) 301 (49.3%)	1	557	(44.0%) 175 (31.4%)	1

^a Include tutti gli studi nella Tabella X eccetto: l'analisi della risposta in acuto secondo la scala CGI-S esclude 2 studi nei pazienti con disturbi in comorbidità (LYBY, LYDQ); l'analisi della risposta in acuto secondo la scala CAARS esclude 1 studio in cui la scala CAARS non è stata effettuata (LYBY).

In due degli studi in acuto, sono stati studiati pazienti con disturbi di alcolismo o ansia sociale in comorbidità e in entrambi gli studi i sintomi dell'ADHD erano migliorati. Nello studio con abuso di alcol in comorbidità, non ci sono state differenze tra atomoxetina e placebo relativamente ai comportamenti sull'uso di alcol. Nello studio con l'ansia in comorbidità, la condizione di ansia in comorbidità non è peggiorata con il trattamento con atomoxetina.

L'efficacia di atomoxetina nel mantenere la risposta sui sintomi è stata dimostrata in uno studio dove, dopo un iniziale periodo di trattamento attivo di 24 settimane, i pazienti che soddisfacevano i criteri di una risposta clinicamente significativa (definita da un miglioramento in termini di punteggio sia della CAARS-Inv: SV che della CGI-S) sono stati randomizzati per ricevere atomoxetina o placebo per ulteriori 6 mesi di trattamento in doppio cieco. Alla fine dei 6 mesi, hanno soddisfatto i criteri di mantenimento di una risposta, clinicamente significativa, percentuali più alte di pazienti trattati con atomoxetina rispetto a placebo (64,3% vs. 50,0%; $p = 0,001$). I pazienti trattati con atomoxetina hanno dimostrato un mantenimento migliore e statisticamente significativo del funzionamento rispetto ai pazienti trattati con placebo, come dimostrato da una minore variazione media del punteggio totale della scala per la valutazione della qualità della vita per gli adulti con ADHD (AAQoL) al terzo mese ($p = 0,003$) e al sesto mese ($p = 0,002$).

Studio QT/QTc

Uno studio approfondito sul QT/QTc, condotto in pazienti adulti sani metabolizzatori lenti (PM) del CYP2D6 trattati con dosi fino a 60 mg di atomoxetina due volte al giorno, ha dimostrato che, alle massime concentrazioni attese, l'effetto dell'atomoxetina sull'intervallo QTc non è stato significativamente differente rispetto a quello del placebo. È stato riscontrato un lieve aumento dell'intervallo QTc con l'aumento della concentrazione di atomoxetina.

5.3 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di atomoxetina nei bambini ed adolescenti è simile a quella negli adulti. La farmacocinetica di atomoxetina non è stata valutata in bambini di età inferiore a sei anni.

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che atomoxetina capsule e soluzione orale sono bioequivalenti.

Assorbimento: Atomoxetina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) circa 1-2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta dell'atomoxetina dopo l'assunzione orale varia dal 63% al 94%, in relazione a differenze interindividuali nel modesto metabolismo di primo passaggio. L'atomoxetina può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Distribuzione: Atomoxetina è largamente distribuita e si lega in misura elevata (98%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione: Atomoxetina è metabolizzata principalmente dal sistema enzimatico del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Gli individui con una ridotta attività di questa via metabolica (metabolizzatori lenti) rappresentano circa il 7% della popolazione caucasica e hanno concentrazioni plasmatiche di atomoxetina più alte rispetto agli individui con una attività normale (metabolizzatori rapidi).

Nei pazienti metabolizzatori lenti, l'AUC di atomoxetina è circa 10 volte maggiore e la $C_{ss\ max}$ è circa 5 volte maggiore che nei pazienti metabolizzatori rapidi. Il principale metabolita ossidativo che si forma è la 4-idrossiatomoxetina che viene rapidamente glucuronidata. La 4-idrossiatomoxetina è equipotente all'atomoxetina, ma è presente nel sangue a concentrazioni molto più basse. Sebbene la 4-idrossiatomoxetina sia formata principalmente dal CYP2D6, in individui nei quali manca l'attività del CYP2D6, la 4-idrossiatomoxetina può essere formata da diversi altri enzimi citocromo P450, ma ad una minore velocità. L'atomoxetina alle dosi terapeutiche né inibisce né induce il CYP2D6.

Enzimi del Citocromo P450: l'atomoxetina non ha determinato inibizione o induzione clinicamente significative 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 è eliminata per lo più come 4-idrossiatomoxetina-O-glucuronide, principalmente nelle urine.

Linearità/non linearità: i profili farmacocinetici dell'atomoxetina sono lineari rispetto all'intervallo di dosaggi studiati sia nei metabolizzatori rapidi sia in quelli lenti.

Popolazioni speciali

Il danno epatico comporta una ridotta clearance dell'atomoxetina, un'aumentata esposizione all'atomoxetina (AUC aumentata di 2 volte nel danno epatico moderato e di 4 volte nel danno epatico grave), un'emivita prolungata del medicinale rispetto ai soggetti sani di controllo con lo stesso genotipo del CYP2D6 metabolizzatore rapido. Nei pazienti con danno epatico da moderato a grave (Classi B e C secondo la classificazione di Child-Pugh) le dosi iniziali e di mantenimento devono essere aggiustate (vedere paragrafo 4.2).

Le concentrazioni plasmatiche medie di atomoxetina nei soggetti con malattia renale in fase terminale (ESRD) sono state generalmente più elevate rispetto alle concentrazioni plasmatiche medie nei soggetti sani di controllo come dimostrato da un aumento della C_{max} (7% di differenza) e dell' $AUC_{0-\infty}$ (differenza di circa il 65%). Dopo aggiustamento in base al peso corporeo, le differenze tra i due gruppi sono minimizzate. I profili farmacocinetici di atomoxetina e dei suoi metaboliti negli individui con ESRD suggeriscono che non sarebbe necessario nessun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno evidenziato nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità o tossicità nella riproduzione e nello sviluppo. A causa delle limitazioni di dosaggio imposte dalla risposta clinica (o dalla risposta farmacologica eccessiva) al medicinale negli animali, unitamente alle differenze metaboliche osservate tra le specie, le massime dosi tollerate

negli animali, usate negli studi non-clinici, hanno prodotto esposizioni all'atomoxetina simili o leggermente superiori a quelle che sono ottenute nei pazienti metabolizzatori lenti CYP2D6 con la massima dose giornaliera raccomandata.

Per valutare gli effetti dell'atomoxetina sulla crescita e sullo sviluppo neurocomportamentale e sessuale è stato condotto uno studio in ratti giovani. Sono stati osservati lievi ritardi nella maturazione della pervietà vaginale (tutte le dosi) e della separazione del prepuzio (≥ 10 mg/kg/die), lieve diminuzione del peso dell'epididimo e della conta spermatica (≥ 10 mg/kg/die); comunque non ci sono stati effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Il significato di questi risultati per l'uomo non è noto.

Conigli in gravidanza sono stati trattati con dosi di atomoxetina fino a 100 mg/kg/die somministrati tramite *gavage* durante il periodo di organogenesi. A questa dose, in 1 dei 3 studi, sono stati osservati riduzione della nascita dei feti vivi, aumento del riassorbimento precoce, lieve aumento dell'incidenza di origine atipica dell'arteria carotidea e dell'assenza dell'arteria succlavia. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi che hanno causato una lieve tossicità materna. L'incidenza di questi effetti è all'interno dei valori storici di controllo. La dose che non provoca effetto per questi risultati è stata di 30 mg/kg/die. L'esposizione (AUC) all'atomoxetina non legata a proteine plasmatiche nei conigli, a dosi di 100 mg/kg/die, è risultata circa 3,3 volte (nei metabolizzatori rapidi CYP2D6) e 0,4 volte (nei metabolizzatori lenti CYP2D6) rispetto a quella negli uomini ad una dose massima giornaliera di 1,4 mg/kg/die. I risultati di uno dei tre studi sui conigli sono stati equivoci e l'attinenza per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido pregelatinizzato (mais)
Dimeticone

Involucro della capsula:

Sodio laurilsolfato
Gelatina

Coloranti dell'involucro della testa della capsula

10 mg: Titanio diossido E171

18 mg: Ossido di ferro giallo E172

25 mg, 40 mg, 60 mg: FD&C Blu 2 (Indigo carmine) E132 e Titanio diossido E171

80 mg e 100 mg: Ossido di ferro giallo E172, Ossido di ferro rosso E172 e Titanio diossido E171

Coloranti dell'involucro del corpo della capsula

10 mg, 18 mg e 25 mg e 80 mg: Titanio diossido E171

40 mg: FD&C Blu 2 (Indigo carmine) E132 e Titanio diossido E171

60 mg: Ossido di ferro giallo E172

100 mg: Ossido di ferro giallo E172, Ossido di ferro rosso E172 e Titanio diossido E171

Inchiostro nero commestibile SW-9008 (contenente Shellac e ossido di ferro nero E172) o Inchiostro nero commestibile SW-9010 (contenente Shellac e ossido di ferro nero E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di polivinilcloruro (PVC)/polietilene (PE)/Policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillati con un foglio di alluminio.

Disponibile in confezioni da 7, 14, 28 e 56 capsule. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Le capsule non devono essere aperte. L'atomoxetina è un irritante a livello oculare. Nel caso in cui il contenuto delle capsule venga in contatto con gli occhi, l'occhio interessato deve essere lavato immediatamente con acqua e deve essere richiesta assistenza medica. Le mani e qualsiasi superficie potenzialmente contaminata devono essere lavate il prima possibile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STRATTERA 10 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063056
STRATTERA 10 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063068
STRATTERA 10 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063070
STRATTERA 10 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063082
STRATTERA 18 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063094
STRATTERA 18 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063106
STRATTERA 18 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063118

STRATTERA 18 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063120
STRATTERA 25 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063132
STRATTERA 25 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063144
STRATTERA 25 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063157
STRATTERA 25 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063169
STRATTERA 40 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063171
STRATTERA 40 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063183
STRATTERA 40 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063195
STRATTERA 40 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063207
STRATTERA 60 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063219
STRATTERA 60 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063221
STRATTERA 60 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063233
STRATTERA 60 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063245
STRATTERA 80 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063258
STRATTERA 80 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063260
STRATTERA 80 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063272
STRATTERA 80 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063284
STRATTERA 100 mg capsule rigide, 7 capsule rigide: AIC N. 037063296
STRATTERA 100 mg capsule rigide, 14 capsule rigide: AIC N. 037063308
STRATTERA 100 mg capsule rigide, 28 capsule rigide: AIC N. 037063310
STRATTERA 100 mg capsule rigide, 56 capsule rigide: AIC N. 037063322

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Aprile 2007
Data del rinnovo più recente: 27 Maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco