

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atomoxetine Teva 10 mg harde kapsler
Atomoxetine Teva 18 mg harde kapsler
Atomoxetine Teva 25 mg harde kapsler
Atomoxetine Teva 40 mg harde kapsler
Atomoxetine Teva 60 mg harde kapsler
Atomoxetine Teva 80 mg harde kapsler
Atomoxetine Teva 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 10 mg atomoksetin.
Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 18 mg atomoksetin.
Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 25 mg atomoksetin.
Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 40 mg atomoksetin.
Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 60 mg atomoksetin.
Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 80 mg atomoksetin.
Hver harde kapsel inneholder atomoksetinhydroklorid tilsvarende 100 mg atomoksetin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Atomoxetine Teva 10 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 4 (14,3 mm x 5,31 mm), ugjennomsiktig hvit, merket "A910" med sort blekk.

Atomoxetine Teva 18 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 3 (15,9 mm x 5,82 mm), ugjennomsiktig gull (topp) og ugjennomsiktig hvit (bunn), merket "A918" med sort blekk.

Atomoxetine Teva 25 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 3 (15,9 mm x 5,82 mm), ugjennomsiktig blå (topp) og ugjennomsiktig hvit (bunn), merket "A925" med sort blekk.

Atomoxetine Teva 40 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 2 (18 mm x 6,35 mm), ugjennomsiktig blå, merket "A940" med sort blekk.

Atomoxetine Teva 60 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 2 (18 mm x 6,35 mm), ugjennomsiktig blå (topp) og ugjennomsiktig gull (bunn), merket "A960" med sort blekk.

Atomoxetine Teva 80 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 1 (19,4 mm x 6,91 mm), ugjennomsiktig brun (topp) og ugjennomsiktig hvit (bunn), merket "A980" med sort blekk.

Atomoxetine Teva 100 mg kapsler: hard kapsel, størrelse 0 (21,7 mm x 7,65 mm), ugjennomsiktig brun, merket "A900" med sort blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atomoxetine Teva er indisert til behandling av Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn, 6 år og eldre, hos ungdom og hos voksne som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD, for eksempel en barnelege, barne-/ungdomspsykiater eller psykiater. Diagnosen bør stilles i henhold til gjeldene DSM-kriterier eller ICD-retningslinjene.

Hos voksne skal det bekreftes at symptomer på ADHD var tilstede i barndommen. Tredjeparts bekreftelse er ønskelig, og behandling med Atomoxetine Teva bør ikke startes når verifisering av ADHD-symptomer i barndommen er usikker. Diagnosen kan ikke stilles utelukkende på grunnlag av

et eller flere symptomer på ADHD. Basert på klinisk vurdering skal pasientene minimum ha ADHD av moderat alvorlighetsgrad indikert av minst moderat nedsatt funksjon i to eller flere situasjoner (f.eks. sosial, akademisk og/eller yrkesmessig funksjon), som påvirker flere aspekter av vedkommendes liv.

Tilleggsopplysninger for sikker bruk av preparatet

Et omfattende behandlingsprogram bør innebære psykologiske, pedagogiske og sosiale tiltak. Dette bør være rettet mot å stabilisere pasienter med atferdssyndrom karakterisert ved symptomer som kan inkludere kroniske problemer med å beholde konsentrasjonen over tid, at man blir lett distraheret, følelsesmessig labilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre nevrologiske tegn og unormal EEG. Læringsevnen kan, men behøver ikke være svekket.

Medikamentell behandling er ikke indisert for alle pasienter med dette syndromet, og beslutningen om å benytte legemidlet må baseres på grundig vurdering av alvorlighetsgrad av den enkelte pasients symptomer og reduksjon i funksjon, i forhold til pasientens alder og varighet av symptomene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering i pediatrik populasjon med kroppsvekt inntil 70 kg

Behandling med Atomoxetine Teva bør startes med ca. 0,5 mg/kg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose i henhold til klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er ca. 1,2 mg/kg/døgn (avhengig av pasientens vekt og tilgjengelige doseringsstyrker av atomoksetin). Det er ikke vist ytterligere effekt for doser høyere enn 1,2 mg/kg/døgn. Sikkerhet ved enkeltdoser over 1,8 mg/kg/døgn og total døgndose over 1,8 mg/kg er ikke systematisk undersøkt. Det kan i noen tilfeller være hensiktsmessig å fortsette behandlingen inn i voksen alder.

Dosering i pediatrik populasjon med kroppsvekt over 70 kg

Behandling med Atomoxetine Teva bør startes med 40 mg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose i henhold til klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er 80 mg. Det er ikke vist ytterligere effekt for doser høyere enn 80 mg. Maksimum anbefalt døgndose er 100 mg. Sikkerhet ved enkeltdoser over 120 mg og total døgndose over 150 mg er ikke systematisk undersøkt.

Dosering hos voksne

Behandling med Atomoxetine Teva bør startes med 40 mg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose i henhold til klinisk respons og toleranse. Anbefalt daglig vedlikeholdsdose er 80 mg til 100 mg. Maksimum anbefalt døgndose er 100 mg. Sikkerhet ved enkeltdoser over 120 mg og total døgndose over 150 mg er ikke systematisk undersøkt.

Tilleggsopplysninger for sikker bruk av preparatet

Screening før behandling

Før forskrivning skal medisinsk historie opptas og det skal gjøres baseline-vurdering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og hjerterefrekvens (se pkt. 4.3 og 4.4).

Monitorering under behandling

Kardiovaskulær status skal monitoreres regelmessig med registrering av blodtrykk og puls etter hver dosejustering, og senere minst hver 6. måned. For pediatrike pasienter anbefales det å bruke et persentilskjema. For voksne skal gjeldende retningslinjer for hypertensjon følges (se pkt. 4.4).

Avslutning av behandling

Seponeringssymptomer er ikke beskrevet i studier. I tilfeller med alvorlige bivirkninger, kan behandling med atomoksetin avsluttes brått. Øvrig avslutning av behandling kan gjøres ved gradvis nedtrapping av dosen over en passende periode.

Behandling med Atomoxetine Teva trenger ikke å være livslang. Revurdering av behovet for videre behandling utover ett år skal utføres, spesielt når pasienten har nådd en stabil og tilfredsstillende respons.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

For pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), reduseres startdose og vedlikeholdsdose til 50 % av vanlig dose. For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), reduseres startdose og vedlikeholdsdose til 25 % av vanlig dose (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Individer med terminal nyresvikt hadde høyere systemisk eksponering for atomoksetin enn friske (ca. 65 % økning), men det var ingen forskjell når eksponeringen ble korrigert i henhold til mg/kg-dosering. Atomoxetine Teva kan derfor administreres til ADHD-pasienter med terminal nyresvikt eller mindre alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved å følge vanlig doseringsanvisning. Atomoksetin kan gi forverring av hypertensjon hos pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 5.2).

Ca. 7 % av kaukasiere har en genotype som gir ikke-fungerende CYP2D6-enzym (kalt langsomme omsettere av CYP2D6). Pasienter med denne genotypen har flere ganger høyere eksponering for atomoksetin sammenlignet med pasienter med fungerende enzym. Langsomme omsettere har derfor høyere risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 og 5.2). For pasienter med kjent genotype som medfører langsom legemiddelomsetning, kan en lavere startdose og langsommere opptitrering vurderes.

Eldre

Bruk av atomoksetin hos pasienter over 65 år er ikke systematisk undersøkt.

Pediatrik populasjon under 6 år

Sikkerhet og effekt av Atomoxetine Teva hos barn under 6 år er ikke fastlagt. Atomoxetine Teva skal derfor ikke brukes til barn under 6 år (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Atomoxetine Teva kan gis som én enkelt dose om morgenen, med eller uten mat. Pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons (toleranse (f.eks. kvalme eller søvnighet) eller effekt) når Atomoxetine Teva doseres én gang daglig, kan ha nytte av å dele dosen i to like doser morgen og sen ettermiddag eller tidlig kveld.

Kapslene skal ikke åpnes, og innholdet i kapslene skal ikke tas ut og tas på en annen måte.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Atomoksetin skal ikke brukes i kombinasjon med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere). Atomoksetin skal ikke brukes før det har gått minimum 2 uker etter seponering av MAO-hemmer. Behandling med MAO-hemmer skal ikke startes før det har gått 2 uker etter seponering av atomoksetin.

Atomoksetin skal ikke brukes hos pasienter med trangvinkelglaukom da bruk av atomoksetin i kliniske studier ble forbundet med økt forekomst av mydriasis.

Atomoksetin skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse (se pkt. 4.4). Alvorlige kardiovaskulære lidelser kan inkludere alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arterielle okklusive lidelser, angina pectoris, hemodynamisk signifikant kongenital hjertelidelse, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopatier (lidelser forårsaket av

dysfunksjon i ionekanaler). Alvorlige cerebrovaskulære lidelser kan inkludere cerebral aneurisme eller slag.

Atomoksetin skal ikke brukes hos pasienter med feokromocytom eller hos pasienter med feokromocytom i anamnesen (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmordsrelatert atferd

Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) er rapportert hos pasienter som er behandlet med atomoksetin. I dobbeltblindede kliniske studier var selvmordsrelatert atferd mindre vanlig, men ble sett oftere blant barn og ungdom som ble behandlet med atomoksetin sammenlignet med placebogruppen, hvor det ikke var noen hendelser. I dobbeltblinde kliniske studier hos voksne ble det ikke sett noen forskjell i hyppigheten av selvmordsrelatert atferd mellom atomoksetin og placebo. Pasienter som behandles for ADHD bør følges nøye med tanke på debut eller forverring av selvmordsrelatert atferd.

Plutselig død og tidligere hjerteabnormiteter

Plutselig død er rapportert hos pasienter med strukturelle hjerteabnormiteter som fikk vanlig dose av atomoksetin. Atomoksetin skal brukes med forsiktighet og i samråd med en hjertespesialist hos pasienter med kjente alvorlige strukturelle hjerteabnormiteter, selv om enkelte alvorlige strukturelle hjerteabnormiteter alene medfører en økt risiko for plutselig død.

Kardiovaskulære effekter

Atomoksetin kan påvirke hjerterefrekvens og blodtrykk. De fleste pasienter som får atomoksetin erfarer en liten økning i hjerterefrekvens (gjennomsnitt <10 slag per min), og/eller økning i blodtrykket (gjennomsnitt <5 mmHg) (se pkt. 4.8).

Kombinerte data fra ADHD kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier viser imidlertid at ca. 8 - 12 % av barn og ungdom, og 6 - 10 % av voksne erfarte mer uttalte endringer i hjerterefrekvens (20 slag per minutt eller mer) og blodtrykk (15 - 20 mmHg eller mer). Analyser av data fra disse kliniske studiene viste at ca. 15 - 26 % av barn og ungdom, og 27 - 32 % av voksne som erfarte slike endringer i blodtrykk og hjerterefrekvens under atomoksetinbehandling, hadde vedvarende eller progressiv økning. Vedvarende endringer i blodtrykk over lang tid kan potensielt føre til kliniske konsekvenser som myokard hypertrofi.

Som en følge av disse funnene bør det for pasienter som vurderes for atomoksetinbehandling tas en grundig anamnese og fysisk undersøkelse for å avdekke eksisterende kardiovaskulær lidelse. Dersom initiale funn tyder på slike forhold, bør pasienten evalueres av hjertespesialist.

Det anbefales at hjerterefrekvens og blodtrykk registreres før start av behandling, under behandling, etter hver doseendring og videre minst hver 6.måned for å påvise økning av mulig klinisk betydning. For pediatriske pasienter anbefales det å bruke et persentilskjema. For voksne skal gjeldende retningslinjer for hypertensjon følges.

Atomoksetin skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse (se pkt. 4.3). Atomoksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter der underliggende medisinske forhold kan forverres ved økning i blodtrykk og hjerterefrekvens slik som pasienter med hypertensjon, takykardi, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse.

Pasienter som utvikler symptomer slik som palpitasjoner, brystmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som tyder på hjertelidelse under atomoksetinbehandling bør straks evalueres av hjertespesialist.

I tillegg bør atomoksetin brukes med forsiktighet hos pasienter med medfødt eller ervervet lang QT-tid, eller familiehistorie med QT-forlengelse (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ortostatisk hypotensjon er også rapportert. Atomoksetin skal derfor brukes med forsiktighet ved tilstander som disponerer pasienten for hypotensjon eller tilstander som er assosiert med plutselige endringer i hjerterefrekvens eller blodtrykk.

Cerebrovaskulære effekter

Pasienter med tilleggsrisiko for cerebrovaskulære forhold (kardiovaskulær lidelse i anamnesen eller samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket) bør undersøkes for nevrologiske tegn og symptomer ved hvert besøk etter oppstart av atomoksetinbehandling.

Hepatiske effekter

Spontane rapporter om leverskade manifestert ved forhøyede leverenzymerverdier, og bilirubin med gulsott er svært sjelden rapportert. I noen svært sjeldne tilfeller er alvorlig leverskade, inkludert akutt leversvikt, også rapportert. Atomoksetine Teva bør seponeres og ikke gjenopptas hos pasienter med gulsott eller laboratorieverdier som viser leverskade.

Psykotiske eller maniske symptomer

Psykotiske eller maniske symptomer som oppstår plutselig under behandlingen, f.eks. hallusinasjoner, vrangforestillinger, mani eller agitasjon hos pasienter uten tidligere psykotisk sykdom eller mani kan forårsakes av vanlig dose av atomoksetin. En mulig årsakssammenheng med atomoksetin bør tas i betraktning dersom slike symptomer inntreffer, og seponering av behandlingen bør vurderes. Muligheten for at Atomoksetine Teva kan forårsake forverring av tidligere psykotiske eller maniske symptomer kan ikke utelukkes.

Aggressiv atferd, fiendtlighet eller emosjonell labilitet

I kliniske studier hos barn, ungdom og voksne ble fiendtlighet (hovedsakelig aggressivitet, opposisjonell atferd og sinne) sett oftere under behandling med atomoksetin enn med placebo. Emosjonell labilitet ble hyppigere sett i kliniske studier hos barn behandlet med Atomoksetine Teva sammenlignet med de som fikk placebo. Pasientene bør følges nøye med tanke på debut eller forverring av aggressiv atferd, fiendtlighet eller emosjonell labilitet.

Mulige allergiske reaksjoner

Selv om dette er uvanlig, har allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, utslett, angionevrotisk ødem og urticaria, blitt rapportert hos pasienter som bruker atomoksetin.

Krampeanfoll

Krampeanfoll er en potensiell risiko ved atomoksetin. Atomoksetin bør introduseres med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfoll. Seponering av atomoksetin bør vurderes hos pasienter som utvikler krampeanfoll eller dersom hyppighet av krampeanfoll øker, uten at annen årsak til dette kan identifiseres.

Vekst og utvikling

Vekst og utvikling bør monitoreres hos barn og ungdom under behandling med atomoksetin. Ved langtidsbehandling bør dosereduksjon eller avbrudd i behandling hos barn og ungdom vurderes dersom vekst og vektøkning ikke er tilfredsstillende.

Kliniske data tyder ikke på skadelig effekt av atomoksetin på kognitiv eller seksuell modning, men tilgjengelige langtidsdata er begrenset. Pasienter som har behov for langtidsbehandling skal derfor følges nøye.

Nye tilfeller eller forverring av komorbid depresjon, angst og tics

I en kontrollert studie av barn med ADHD og komorbide kroniske motoriske tics eller Tourettes syndrom, opplevde atomoksetin-behandlede pasienter ikke forverring av tics sammenlignet med placebo-behandlede pasienter. I en kontrollert studie av unge pasienter med ADHD og komorbid depresjon, opplevde atomoksetin-behandlede pasienter ikke forverring av depresjon sammenlignet med placebo-behandlede pasienter. I to kontrollerte studier av pasienter med ADHD og komorbide angstlidelser (én hos barn og én hos voksne), opplevde atomoksetin-behandlede pasienter ikke forverring av angst sammenlignet med placebo-behandlede pasienter.

Etter markedsføring er angst og depresjon eller nedstemthet rapportert sjeldent, og tics hos pasienter som bruker atomoksetin er rapportert svært sjeldent (se pkt. 4.8).

Pasienter som blir behandlet for ADHD med atomoksetin bør overvåkes for forekomst eller forverring av angstsymptomer, nedstemthet og depresjon eller tics.

Pediatrisk populasjon under 6 år

Atomoxetine Teva skal ikke brukes av pasienter under 6 år fordi effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen ikke er fastlagt.

Annen terapeutisk bruk

Atomoksetin er ikke indisert til behandling av depressive episoder og/eller angst, ettersom kliniske studier hos voksne med disse lidelsene, uten ADHD ikke viste effekt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Irriterende for øynene

Kapslene er ikke ment å skulle åpnes. Atomoksetin kan virke irriterende på øyet. Dersom innholdet i kapslene skulle komme i kontakt med øyet, skylle straks med vann og kontakt helsepersonell. Hud og overflater som kommer i kontakt med kapselinnhold skal vaskes så raskt som mulig.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på atomoksetin

MAO-hemmere

Atomoksetin skal ikke brukes sammen med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

CYP2D6-hemmere (SSRIer (f.eks. fluoksetin, paroksetin), kinidin, terbinafin)

Hos pasienter som tar disse legemidlene kan atomoksetin-eksponering økes 6 - 8 ganger og $C_{ss,max}$ økes 3 - 4 ganger fordi metabolisme skjer via CYP2D6. En mer forsiktig titrering og lavere atomoksetin sluttose kan være nødvendig hos pasienter som allerede tar CYP2D6-hemmende legemidler. Dersom behandling med CYP2D6-hemmere startes eller avsluttes etter titrering til adekvat atomoksetindose, bør klinisk respons og tolerabilitet vurderes på nytt for å avklare om dosejustering er nødvendig.

Når atomoksetin kombineres med potente hemmere av andre cytokrom P450-enzymene enn CYP2D6 hos pasienter som er langsomme omsettere av CYP2D6, er det anbefalt å være forsiktig fordi risikoen for klinisk relevant økning i eksponering av atomoksetin *in vivo* er ukjent.

Salbutamol (eller andre beta₂-agonister)

Atomoksetin bør administreres med forsiktighet til pasienter behandlet med høydose salbutamol (eller andre beta₂-agonister) via nebulisator eller systemisk administrasjon, fordi den kardiovaskulære effekten av salbutamol kan potenseres.

Det ble gjort motstridende funn med hensyn til denne interaksjonen. Systemisk administrert salbutamol (600 mikrog i.v. i løpet av 2 timer) i kombinasjon med atomoksetin (60 mg 2 ganger daglig i 5 dager) induserte økning i hjerterefreksjon og blodtrykk. Denne effekten var mest merkbar etter initial koadministrering av salbutamol og atomoksetin, men gikk tilbake mot utgangsverdier etter 8 timer. I en separat studie var imidlertid effekten på blodtrykket og hjerterefreksjonen av en standard inhalasjonsdose med salbutamol (200 mikrog) ikke økt ved samtidig administrering av atomoksetin

over kort tid (80 mg en gang daglig i 5 dager). Tilsvarende var hjertefrekvensen etter flere inhalasjoner av salbutamol (800 mikrog) ikke forskjellig med eller uten atomoksetin. Denne studien inkluderte friske, asiatiske voksne som var raske omsettere av atomoksetin.

Oppmerksomhet bør rettes til overvåking av hjertefrekvens og blodtrykk, og dosejustering kan være nødvendig for enten atomoksetin eller salbutamol (eller andre beta₂-agonister) i tilfeller ved betydelig økning i hjertefrekvens og blodtrykk ved samtidig administrasjon av disse legemidlene.

Det er en potensiell økt risiko for forlengelse av QT-intervallet dersom atomoksetin administreres sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet (som nevroleptika, antiarytmika klasse IA og III, moksifloksacin, erytromycin, metadon, meflokin, trisykliske antidepressiva, litium eller cisaprid), legemidler som forstyrrer elektrolyttbalansen (som tiaziddiuretika) og CYP2D6-hemmere.

Krampeanfallet er en potensiell risiko ved atomoksetin. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen (som trisykliske antidepressiva eller SSR-er, neuroleptika, fenotiaziner eller butyrofenon, meflokin, klorokin, bupropion eller tramadol) (se pkt. 4.4). I tillegg bør det vises forsiktighet når benzodiazepinbehandling avbrytes på grunn av mulige seponeringskramper.

Blodtrykkssenkende legemidler

Atomoksetin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med antihypertensive legemidler. Grunnet mulig økning i blodtrykket kan atomoksetin redusere effekten av antihypertensiva. Monitorering av blodtrykk og revurdering av atomoksetin- eller antihypertensive legemidler kan være nødvendig ved signifikante endringer i blodtrykk.

Pressorstoffer eller legemidler som øker blodtrykket

På grunn av atomoksetins mulige blodtrykksøkende effekt bør bruk av atomoksetin skje med forsiktighet ved samtidig bruk av pressorstoffer eller andre medikamenter som kan øke blodtrykket (som salbutamol). Blodtrykk bør overvåkes, og revurdering av behandling, enten atomoksetin eller pressorstoffer, kan være nødvendig ved signifikant endring i blodtrykk.

Legemidler som påvirker noradrenalin

Samtidig administrasjon av legemidler som påvirker noradrenalin bør gjøres med forsiktighet pga. mulig additiv eller synergistisk farmakologisk effekt. Eksempler på dette er antidepressiva som imipramin, venlafaksin og mirtazapin eller slimhinneavsvellende legemidler som pseudoefedrin eller fenylefrin.

Legemidler som påvirker gastrisk pH

Legemidler som hever pH i magesekken (magnesiumhydroksid/aluminiumhydroksid, omeprazol) hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av atomoksetin.

Legemidler med høy plasmaproteinbinding

In vitro-fortrengningsstudier ble gjennomført med atomoksetin og andre legemidler med høy plasmaproteinbinding i terapeutiske konsentrasjoner. Warfarin, acetylsalisylsyre, fenytoin eller diazepam påvirket ikke atomoksetins binding til humant albumin. Tilsvarende påvirket heller ikke atomoksetin binding av disse substansene til humant albumin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier generelt indikerer ikke direkte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). For atomoksetin foreligger det begrensede kliniske data fra bruk under graviditet. Disse dataene er ikke tilstrekkelig til å kunne indikere en assosiasjon eller fravær av assosiasjon mellom atomoksetin og uønsket effekt på svangerskap og/eller amming. Atomoksetin skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Atomoksetin og/eller dets metabolitter skilles ut i melk hos rotte. Det er ukjent om atomoksetin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Som følge av manglende data, bør atomoksetin ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Data vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er begrenset.

Atomoksetin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Atomoksetinbehandling har vært forbundet med utmattelse (fatigue), søvnighet og svimmelhet sammenlignet med placebo hos pediatriske og voksne pasienter. Pasienter skal rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av farlige maskiner, inntil de har avklart at deres ferdigheter ikke påvirkes av atomoksetin.

4.8 Bivirkninger

Pediatrisk populasjon

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I placebokontrollerte studier hos barn er hodepine, abdominalsmerter¹ og redusert matlyst de mest vanlige bivirkningene forbundet med atomoksetin. Disse ble rapportert av hhv. ca. 19 %, 18 % og 16 % av pasientene, men førte sjelden til avbrutt behandling (avbrudd av behandling er 0,1 % for hodepine, 0,2 % for abdominalsmerter og 0,0 % for redusert matlyst). Abdominalsmerter og redusert matlyst er vanligvis forbigående.

Som følge av redusert matlyst var det noen pasienter som opplevde vekstretardasjon tidlig i behandlingen i form av både vekt og lengde. Etter en initial reduksjon av vekt og lengdevekst, returnerte gjennomsnittet av pasientene under langtidsbehandling med atomoksetin til gjennomsnittsvekt og -lengde, som var forventet for gruppen basert på baselinedata.

Kvalme, oppkast og somnolens² kan forekomme hos ca. 10 % til 11 % av pasientene, spesielt i den første måneden av behandlingen. Episodene var vanligvis milde til moderate og forbigående, og resulterte ikke i et signifikant antall behandlingsavbrudd (andel pasienter som avbrøt var $\leq 0,5$ %).

I placebokontrollerte studier hos barn og voksne fikk pasienter som tok atomoksetin økning i hjertefrekvens, systolisk og diastolisk blodtrykk (se pkt.4.4).

Ortostatisk hypotensjon (0,2 %) og synkope (0,8 %) er rapportert hos pasienter som tar atomoksetin. Dette skyldes atomoksetins noradrenerge effekt. Atomoksetin bør brukes med forsiktighet ved tilstander som disponerer for hypotensjon.

Bivirkningstabellen nedenfor er basert på rapportering og laboratorieundersøkelser i kliniske studier samt spontanrapporter fra barn og ungdom etter markedsføringen:

Bivirkningstabell

Frekvensangivelse: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| Organklassesytem | Svært vanlige $\geq 1/10$ | Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ | Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$ |
|---|-------------------------------------|---|--|---|
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Redusert matlyst | Anoreksi (ingen matlyst) | | |

| Organklassesytem | Svært vanlige ≥ 1/10 | Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10 | Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100 | Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000 |
|--|---|---|--|--|
| Psykiatriske lidelser | | Irritabilitet, humørsvingninger, insomni ³ , agitasjon*, angst, depresjon og depressiv sinnsstemning*, tics* | Selvmondsrelaterte hendelser, aggresjon, fiendtlighet, emosjonell labilitet*, psykose (inkludert hallusinasjoner)* | |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine, somnolens ² | Svimmelhet | Synkope, tremor, migrene, parestesi*, hypoestesi*, krampeanfll** | |
| Øyesykdommer | | Mydriasis. | Tåkesyn | |
| Hjertesykdommer | | | Palpitasjoner, sinustakykardi, forlenget QT-intervall** | |
| Karsykdommer | | | | Raynauds sykdom |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | Dyspné (se pkt. 4.4) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Abdominal smerte ¹ , oppkast, kvalme | Konstipasjon, dyspepsi | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | | | Forhøyet bilirubin* | Unormale/økte leverfunksjonstester, gulsott, hepatitt, leverskade, akutt leversvikt* |
| Hud- og underhudssykdommer | | Dermatitt, kløe, utslett | Hyperhidrose, allergiske reaksjoner | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | | | Problemer med vannlating, urinretensjon |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | | | | Priapisme, genitalsmerter hos menn |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Fatigue, letargi, brystmerter (se pkt. 4.4) | Asteni | |
| Undersøkelser | Forhøyet blodtrykk ⁴ , økt hjertefrekvens ⁴ | Vektreduksjon | | |

¹ Inkluderer også øvre abdominalsmerter, ubehag i magen, abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag.

² Inkluderer også sedasjon.

³ Inkluderer innsovningsvansker, nattlige oppvåkninger og for tidlig morgenoppvåkning.

⁴ Funn vedrørende hjertefrekvens og blodtrykk er basert på målte vitale tegn.

* Se pkt. 4.4.

** Se pkt. 4.4 og 4.5.

Langsomme omsettere (poor metabolizers, PM) av CYP2D6

Følgende bivirkninger ble registrert hos minst 2 % av langsomme omsettere av CYP2D6 pasienter og var statistisk signifikant mer hyppig hos PM pasienter, sammenlignet med raske omsettere (extensive metabolizers, EM) av CYP2D6 pasienter: Redusert matlyst (24,1 % hos PMs, 17,0 % hos EMs); sammensatt insomni (inkludert insomni, nattlige oppvåkninger og innsovningsvansker, 14,9 % hos PMs, 9,7 % hos EMs), sammensatt depresjon (inkludert depresjon, alvorlig depresjon, depressive symptomer, nedstemthet og dysfori, 6,5 % hos PMs og 4,1 % hos EMs), redusert vekt (7,3 % hos PMs, 4,4 % hos EMs), forstoppelse 6,8 % hos PMs, 4,3 % hos EMs), skjelving (4,5 % hos PMs, 0,9 % hos EMs); sedasjon (3,9 % hos PMs, 2,1 % hos EMs), hudavskrapning (3,9 % hos PMs, 1,7 % hos EMs); enurese (3,0 % hos PMs, 1,2 % hos EMs); konjunktivitt (2,5 % hos PMs, 1,2 % hos EMs); synkope (2,5 % hos PMs, 0,7 % hos EMs); for tidlig morgenoppvåkning (2,3 % hos PMs, 0,8 % hos EMs); mydriasis (2,0 % hos PMs, 0,6 % hos EMs). Den følgende hendelsen fylte ikke kriteriene ovenfor, men er verdt å legge merke til: generell angstlidelse (0,8 % hos PMs og 0,1 % hos EMs). I studier av opptil 10 ukers varighet var i tillegg vekttap mer uttalt blant PM pasienter (gjennomsnitt 0,6 kg hos EM og 1,1 kg hos PM).

Voksne

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kliniske studier hos voksne med ADHD, hadde følgende organklassesystem høyest hyppighet av bivirkninger under behandling med atomoksetin: gastrointestinale, nevrologiske sykdommer og psykiatriske lidelser. De vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$) var nedsatt appetitt (14,9 %), søvnløshet (11,3 %), hodepine (16,3 %), munntørrehet (18,4 %) og kvalme (26,7 %). De fleste av disse tilfellene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Blant alvorlige hendelser var kvalme, søvnløshet, fatigue og hodepine hyppigst rapportert. Dersom urinretensjon eller problemer med start av vannlating oppstår hos voksne, skal dette vurderes som mulig relatert til atomoksetin.

Bivirkningstabellen nedenfor er basert på rapportering og laboratorieundersøkelser i kliniske studier og spontanrapporter fra voksne etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Frekvensangivelse: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| Organklassesystem | Svært vanlige $\geq 1/10$ | Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ | Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$ |
|---|-------------------------------------|---|--|---|
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Redusert matlyst | | | |
| Psykiatriske lidelser | Insomni ² | Agitasjon*, redusert libido, søvnforstyrrelser, depresjon og depressiv sinnstemning*, angst | Selvmordsrelaterte hendelser*, aggresjon, fiendtlighet og emosjonell labilitet*, rastløshet, tics* | Psykose (inkludert hallusinasjoner)* |

| Organklassesystem | Svært vanlige ≥ 1/10 | Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10 | Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100 | Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000 |
|--|---|---|--|--|
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine | Svimmelhet, smaksforstyrrelser, parestesi, somnolens (inkludert sedasjon), tremor | Synkope, migrene, hypoestesi | Kramper** |
| Øyesykdommer | | | Tåkesyn | |
| Hjertesykdommer | | Palpitasjoner, takykardi | Forlenget QT-intervall** | |
| Karsykdommer | | Flushing, hetetokter | Kalde ekstremiteter | Raynauds sykdom |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | Dyspné (se pkt. 4.4) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Munntørrhet, kvalme | Abdominalsmerte ¹ , konstipasjon, dyspepsi, flatulens, oppkast | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | | | | Unormale/økte leverfunksjonstester, gulsott, hepatitt, leverskade, akutt leversvikt, forhøyet bilirubin* |
| Hud- og underhudssykdommer | | Dermatitt, hyperhidrose, utslett | Allergiske reaksjoner ⁴ , kløe, urticaria | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | | Muskelspasmer. | |
| Sykdommer i nyre- og urinveier | | Dysuri, pollakisuri, problemer med start av vannlating, urinretensjon | Plutselig vannlatingstrang | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | | Dysmenoré, ejakulasjonslidelser, erektil dysfunksjon, prostatitt, genitalsmerter hos menn | Ejakulasjonssvikt, uregelmessig menstruasjon, abnormal orgasme | Priapisme |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Asteni, fatigue, letargi, kuldegysninger, uro, irritabilitet, tørste | Kuldefølelse, brystmerter (se pkt. 4.4) | |
| Undersøkelser | Forhøyet blodtrykk ³ , økt hjertefrekvens ³ | Redusert vekt | | |

¹ Inkluderer også øvre abdominalsmerter, ubehag i magen, abdominalt ubehag og epigastrisk ubehag.

² Inkluderer innsovningsvansker, nattlige oppvåkninger og for tidlig morgenoppvåkning.

³ Funn vedrørende hjertefrekvens og blodtrykk er basert på målte vitale tegn.

⁴ Inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angionevrotisk ødem.

* Se pkt. 4.4

** Se pkt. 4.4 og 4.5

Langsomme omsettere (poor metabolizers, PM) av CYP2D6

Følgende bivirkninger forekom hos minst 2 % av langsomme omsettere av CYP2D6 pasienter og var statistisk signifikant mer hyppig hos disse pasientene som var langsomme omsettere, sammenlignet med pasienter som var raske omsettere (extensive metabolizers, EM) av CYP2D6: Tåkesyn (3,9 % hos PMs, 1,3 % hos EMs), munntørrehet (34,5 % hos PMs, 17,4 % hos EMs), forstoppelse (11,3 % hos PMs, 6,7 % hos EMs), uro (4,9 % hos PMs, 1,9 % hos EMs), redusert appetitt (23,2 % hos PMs, 14,7 % hos EMs), skjelving (5,4 % hos PMs, 1,2 % hos EMs), søvnløshet (19,2 % hos PMs, 11,3 % hos EMs), søvnforstyrrelse (6,9 % hos PMs, 3,4 % hos EMs), nattlige oppvåkninger (5,4 % hos PMs, 2,7 % hos EMs), for tidlig oppvåkning (3 % hos PMs, 0,9 % hos EMs), urinretensjon (5,9 % hos PMs, 1,2 % hos EMs), erektil dysfunksjon (20,9 % hos PMs, 8,9 % hos EMs), ejakulasjonsforstyrrelse (6,1 % hos PMs, 2,2 % hos EMs), hyperhidrose (14,8 % hos PMs, 6,8 % hos EMs), perifer kulde (3 % hos PMs, 0,5 % av EMs).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Etter markedsføring er det rapportert ikke-fatale akutte og kroniske overdoser med atomoksetin alene. De mest vanlig rapporterte symptomene var gastrointestinale symptomer, somnolens, svimmelhet, skjelving og unormal oppførsel. Hyperaktivitet og agitasjon er også rapportert. Tegn og symptomer på mild til moderat sympatikusaktivering (f.eks. takykardi, økt blodtrykk, mydriasis, munntørrehet) ble også observert, og kløe og utslett er rapportert. De fleste tilfellene var milde til moderate. I noen av tilfellene med atomoksetinoverdosering ble kramper rapportert og svært sjelden QT-forlengelse. Det har også vært rapporter om fatale, akutte overdoser ved inntak av atomoksetin sammen med andre legemidler. Det er begrenset erfaring med atomoksetinoverdosering fra kliniske studier.

Behandling

Det må sørges for åpne luftveier. Dersom pasienten treffes innen 1 time etter inntak, kan aktivt kull være nyttig for å begrense absorpsjon. Overvåking av hjertefunksjon og vitale tegn anbefales, og relevant symptomatisk og understøttende behandling gis. Pasienten bør observeres i minimum 6 timer. Pga. atomoksetins høye proteinbindingsgrad, er det ikke sannsynlig at dialyse vil være til nytte i behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:Psykoanaleptika, sentralt virkende sympatomimetika.

ATC-kode: N06B A09

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Atomoksetin er en svært selektiv og potent hemmer av presynaptisk noradrenalin-transportprotein som er den antatte virkningsmekanismen; uten direkte påvirkning på serotonin- eller dopamintransportproteiner. Atomoksetin har minimal affinitet til andre noradrenerge reseptorer eller

andre neurotransmitter-transportproteiner eller -reseptorer. Atomoksetin har to oksidative hovedmetabolitter: 4-hydroksyatomoksetin og N-desmetylatomoksetin. 4-hydroksyatomoksetin er ekvipotent med atomoksetin som hemmer av noradrenalin-transportprotein, men til forskjell fra atomoksetin har den noe hemmende effekt på serotonin-transportproteinet. Mulig effekt på dette transportproteinet er sannsynligvis minimal ettersom 4-hydroksyatomoksetin hovedsakelig metaboliseres slik at det sirkulerer i plasma med mye lavere konsentrasjoner (1 % av atomoksetinkonsentrasjon hos EM og 0,1 % av atomoksetinkonsentrasjon hos PM). N-desmetylatomoksetin har betydelig lavere farmakologisk aktivitet, sammenlignet med atomoksetin. Det sirkulerer i plasma med lavere konsentrasjoner enn modersubstansen hos raske omsettere, og i sammenlignbare konsentrasjoner hos langsomme omsettere ved steady state.

Atomoksetin er ikke sentralstimulerende og er ikke et amfetaminderivat. I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av misbrukspotensiale hos voksne, som sammenlignet atomoksetin og placebo, var atomoksetin ikke forbundet med et responsmønster som kunne tyde på stimulerende eller euforiske egenskaper.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pediatrik populasjon

Atomoksetin er utprøvd i studier med over 5000 barn og ungdommer med ADHD. Initial effekt av atomoksetin i behandling av ADHD ble innledningsvis vist i seks randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier av seks til ni ukers varighet. Tegn og symptomer på ADHD ble vurdert ved sammenligning av gjennomsnittlig endring, fra "baseline" til endepunktet, for atomoksetin- og placebobehandlede pasienter. I hver av de seks studiene var atomoksetin statistisk signifikant bedre enn placebo mht. reduksjon i tegn og symptomer på ADHD.

I tillegg ble det vist i en placebokontrollert klinisk studie med over 400 barn og ungdom i 1 år, at atomoksetin var effektivt i å opprettholde symptomrespons. Studien ble hovedsakelig gjennomført i Europa (omtrent 3 måneder åpen initial behandling, fulgt av 9 måneder dobbeltblind, placebokontrollert vedlikeholdsbehandling). Andel av pasienter som fikk tilbakefall etter 1 år var 18,7 % og 31,4 % (hhv. atomoksetin og placebo). Etter 1 år med atomoksetinbehandling, hadde pasientene som fortsatte atomoksetinbehandling i ytterligere 6 måneder, mindre risiko for tilbakefall eller for delvis å få symptomer tilbake, sammenlignet med pasienter som avbrøt aktiv behandling eller gikk over på placebo (hhv. 2 % og 12 %). For barn og ungdom skal nytten av langtidsbehandling vurderes jevnlig.

Atomoksetin var effektiv som daglig enkeltdose og som delt dose administrert morgen og sen ettermiddag/tidlig kveld. Lærer- og foreldrevurdering: Atomoksetin administrert en gang daglig viste statistisk signifikant større reduksjon i alvorlighetsgrad av ADHD-symptomer sammenlignet med placebo.

Aktiv komparator studier

I en randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, 6 ukers pediatrik studie for å teste non-inferiority av atomoksetin med en komparator, standard metylfenidat depotformulering, ble komparatoren vist å være assosiert med bedre responsrate sammenlignet med atomoksetin. Andel av pasienter klassifisert som respondere var 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoksetin) og 56,4 % (metylfenidat). Både atomoksetin og komparator var statistisk signifikant bedre enn placebo, og metylfenidat var statistisk signifikant bedre enn atomoksetin ($p = 0,016$). Denne studien ekskluderte imidlertid pasienter som ikke responderte på stimulantia.

Voksen populasjon

Atomoksetin er undersøkt i studier hos over 4800 voksne som oppfylte DSM-IV diagnostiske kriterier for ADHD. Den akutte behandlingseffekten av atomoksetin hos voksne ble etablert i seks randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier av 10 - 16 ukers varighet. Tegn og symptomer på ADHD ble vurdert ved sammenligning av gjennomsnittlig endring fra baseline til endepunkt for pasienter behandlet med atomoksetin og pasienter som fikk placebo. I hver av de seks studiene var atomoksetin statistisk signifikant bedre enn placebo til å redusere tegn og symptomer på ADHD (se tabell X). Atomoksetinbehandlede pasienter hadde statistisk signifikant større forbedringer

i ”clinical global impression of severity”(CGI-S) ved endepunktet, sammenlignet med placebobehandlede pasienter i alle de seks akuttstudiene. Forbedring av ADHD-relatert funksjon var statistisk signifikant større i de tre akutte studiene hvor dette ble vurdert (se tabell X). Langtidseffekten ble bekreftet i to placebokontrollerte studier med varighet på seks måneder, men ble ikke bekreftet i en tredje (se tabell X).

Tabell X: Gjennomsnittlige endringer i effektmål for placebokontrollerte studier

| | | Endringer fra baseline hos pasienter med minst én post-baseline verdi (LOCF) | | | | | | |
|------------------------|------------|--|---------------------------------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
| | | N | CAARS-Inv:SV eller AISRS ^a | | CGI-S | | AAQoL | |
| Studie | Behandling | | Gj. endring | p-verdi | Gj. endring | p-verdi | Gj. endring | p-verdi |
| Akuttstudier | | | | | | | | |
| LYAA | ATX | 133 | -9,5 | 0,006 | -0,8 | 0,011 | - | - |
| | PBO | 134 | -6,0 | | -0,4 | | | |
| LYAO | ATX | 124 | -10,5 | 0,002 | -0,9 | 0,002 | - | - |
| | PBO | 124 | -6,7 | | -0,5 | | | |
| LYBY | ATX | 72 | -13,6 | 0,007 | -1,0 | 0,048 | - | - |
| | PBO | 75 | -8,3 | | -0,7 | | | |
| LYDQ | ATX | 171 | -8,7 | <0,001 | -0,8 | 0,022 | 14,9 | 0,030 |
| | PBO | 158 | -5,6 | | -0,6 | | 11,1 | |
| LYDZ | ATX | 192 | -10,7 | <0,001 | -1,1 | <0,001 | 15,8 | 0,005 |
| | PBO | 198 | -7,2 | | -0,7 | | 11,0 | |
| LYEE | ATX | 191 | -14,3 | <0,001 | -1,3 | <0,001 | 12,83 | <0,001 |
| | PBO | 195 | -8,8 | | -0,8 | | 8,20 | |
| Langtidsstudier | | | | | | | | |
| LYBV | ATX | 185 | -11,6 | 0,412 | -1,0 | 0,173 | 13,90 | 0,045 |
| | PBO | 109 | -11,5 | | -0,9 | | 11,18 | |
| LYCU | ATX | 214 | -13,2 | 0,005 | -1,2 | 0,001 | 13,14 | 0,004 |
| | PBO | 216 | -10,2 | | -0,9 | | 8,62 | |
| LYCW | ATX | 113 | -14,3 | <0,001 | -1,2 | <0,001 | - | - |
| | PBO | 120 | -8,3 | | -0,7 | | | |

Forkortelser:

AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score

AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score

ATX = atomoksetin

CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity

LOCF = last observation carried forward

PBO = placebo

^a ADHD symptomskalaer, resultater som er vist fra LYBY studien er basert på AISRS, og resultatene fra alle de andre er basert på CAARS-Inv:SV.

I sensitivitetsanalyser ved bruk av en «baseline-observation-carried-forward»-metode for pasienter som ikke hadde målinger etter baseline (dvs. alle behandlede pasienter) var resultatene i overensstemmelse med resultatene vist i tabell X.

I analyser av klinisk relevant respons i de seks akutte, samt begge vellykkete langtidsstudiene, hvor en rekke a priori og post hoc definisjoner ble brukt, hadde atomoksetin-behandlede pasienter konsekvent en statistisk signifikant høyere forekomst av respons enn placebo-behandlede pasienter (se tabell Y).

Tabell Y: Antall (n) og prosentvis andel av pasienter som oppfylte responskriteriet, i samlede placebokontrollerte studier

| Gruppebehandling | Respons definert som forbedring på minst ett poeng på CGI-S | | | Respons definert som 40 % forbedring av CAARS-Inv:SV ved endepunktet | | |
|--|---|-------------|---------|--|-------------|---------|
| | n | n (%) | p-verdi | n | n (%) | p-verdi |
| Samlede akutte studier^a | | | | | | |
| ATX | 640 | 401 (62,7%) | <0,001 | 841 | 347 (41,3%) | <0,001 |
| PBO | 652 | 283 (43,4%) | | 851 | 215 (25,3%) | |
| Samlede langtidsstudier^a | | | | | | |
| ATX | 758 | 482 (63,6%) | <0,001 | 663 | 292 (44,0%) | <0,001 |
| PBO | 611 | 301 (49,3%) | | 557 | 175 (31,4%) | |

^aInkluderer alle studier i tabell X unntatt:

Akutt CGI-S responsanalyse ekskluderer to studier hos pasienter med komorbide tilstander (LYBY, LYDQ);

Akutt CAARS responsanalyse ekskluderer én studie hvor CAARS ikke ble brukt (LYBY).

I to av de akutte studiene ble pasienter med ADHD og komorbid alkoholisme eller sosial angstlidelse undersøkt, og i begge studiene ble ADHD symptomene forbedret. I studien med komorbid alkoholmisbruk var det ingen forskjell mellom atomoksetin og placebo relatert til alkoholbruk. I studien med komorbid angstlidelse fant man at angstlidelsen ikke ble verre med atomoksetinbehandling.

Atomoksetins effekt til å opprettholde symptomrespons ble vist i en studie der pasienter etter en aktiv initial behandlingsperiode på 24 uker, møtte kriteriet for klinisk meningsfylt respons (definert som forbedring i både CAARS-Inv:SV og CGI-S score). De ble randomisert til å motta seks måneders dobbeltblind behandling med atomoksetin eller placebo. En større andel av atomoksetinbehandlede enn placebobehandlede pasienter møtte kriteriet for opprettholdelse av klinisk meningsfylt respons etter 6 måneder (64,3 % vs. 50,0 %, $p = 0,001$). Atomoksetinbehandlede pasienter viste statistisk signifikant bedre vedlikeholdelse av funksjon enn placebobehandlede pasienter, dette vist ved mindre gjennomsnittsförändring av total score på "Adult ADHD Quality of Life (AAQoL)" etter 3 måneder ($p = 0,003$) og etter 6 måneder ($p = 0,002$).

QT/QTc studie

En grundig QT/QTc-studie utført med friske voksne langsomme omsettere av CYP2D6 med doser opp til 60 mg atomoksetin 2 ganger daglig, viste at ved forventet maksimal konsentrasjon var effekt av atomoksetin på QTc-intervallet ikke signifikant forskjellig fra placebo. Det var en liten økning i QTc-intervallet ved økt atomoksetinkonsentrasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til atomoksetin hos barn og ungdom er tilsvarende den for voksne.

Farmakokinetikken til atomoksetin er ikke undersøkt hos barn under 6 år. Farmakokinetiske studier viser at atomoksetin kapsler og oral oppløsning er bioekvivalente.

Absorpsjon

Atomoksetin absorberes raskt og nesten fullstendig etter oral administrering og når gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) ca. 1-2 timer etter inntak. Absolutt biotilgjengelighet av atomoksetin etter oral administrering varierte fra 63 % til 94 % avhengig av interindividuelle forskjeller i den beskjedne første passasje-metabolismen. Atomoksetin kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Atomoksetin distribueres i stor grad og har høy binding til plasmaprotein (98 %), primært albumin.

Biotransformasjon

Atomoksetin metaboliseres primært via cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Pasienter med redusert aktivitet i denne metaboliseringsveien (PM) utgjør ca. 7 % av den kaukasiske befolkning og har høyere plasmakonsentrasjon av atomoksetin, sammenlignet med de med normal aktivitet (EM). For PM er atomoksetin AUC ca. 10 ganger, og $C_{ss, max}$ ca. 5 ganger større enn for EM. Hovedmetabolitt er 4-hydroksyatomoksetin som raskt glukuronideres. 4-Hydroksyatomoksetin er ekvipotent med atomoksetin, men sirkulerer i plasma i mye lavere konsentrasjoner. Selv om 4-hydroksyatomoksetin primært dannes ved CYP2D6, kan 4-hydroksyatomoksetin, hos individer som mangler CYP2D6-aktivitet, dannes ved ulike andre cytokrom P450-enzymmer, men ved lavere hastighet. Atomoksetin hemmer eller inducerer ikke CYP2D6 i terapeutiske doser.

Cytokrom P450-enzymmer: Atomoksetin førte ikke til klinisk signifikant hemming eller induksjon av cytokrom P450-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 og CYP2C9.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for atomoksetin etter oral administrering er 3,6 timer hos raske omsettere og 21 timer hos langsomme omsettere. Atomoksetin utskilles hovedsakelig som 4-hydroksyatomoksetin-O-glukuronid, hovedsakelig i urin.

Linearitet/ikke linearitet

Farmakokinetikken til atomoksetin er lineær for de doser som er studert både hos EM og PM.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon fører til redusert utskillelse av atomoksetin, økt atomoksetineksponering (AUC doblet ved moderat nedsatt funksjon, og firedoblet ved alvorlig nedsatt funksjon) og forlenget halveringstid av legemidlet sammenlignet med friske kontroller med samme CYP2D6 EM genotype. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse B og C) bør startdose og endelig dose tilpasses (se pkt. 4.2).

For pasienter med “end stage renal disease (ESRD)” var gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner for atomoksetin generelt høyere enn gjennomsnittene for kontrollene; vist ved forhøyet C_{max} (7 % forskjell) og økt $AUC_{0-\infty}$ (ca. 65 % forskjell). Ved justering for kroppsvekt, ble forskjellene mellom de to gruppene redusert til et minimum. Farmakokinetikken til atomoksetin og dets metabolitter hos individer med ESRD tyder på at dosejusteringer ikke er nødvendig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjonstoksisitet eller utvikling. Som følge av dosebegrensning pga. klinisk (eller ekstrem farmakologisk) respons hos forsøksdyr, kombinert med metabolske ulikheter mellom arter, ga maksimalt tolererte doser hos dyr i prekliniske studier atomoksetineksponering tilsvarende, eller noe høyere, enn det som oppnås hos CYP2D6 langsomme omsettere ved maksimal anbefalt daglig dose.

En studie ble utført i unge rotter for å vurdere effektene av atomoksetin på vekst og nevropsykologisk utvikling og kjønnsutvikling. Små forsinkelser i start av vaginal åpning (alle doser) og preputiumseparasjon (≥ 10 mg/kg/døgn) og små reduksjoner av bitestikkelvekt og spermieantall (≥ 10 mg/kg/døgn) ble sett; det var imidlertid ingen effekt på fertilitet eller reproduktiv evne.

Betydning av disse funnene for menneske er ikke kjent.

Drektige kaniner ble behandlet via sonde med atomoksetin opptil 100 mg/kg/døgn gjennom organogenesis. Ved denne dosen ble det i en av tre studier observert reduksjon i antall levende fostre, økning av tidlig resorpsjon, mindre økninger i insidens av atypisk carotisarterie og manglende subclaviearterie. Disse funnene ble gjort ved doser som gav svak maternal toksisitet. Insidensen av disse funnene ligger innenfor historiske kontrollverdier. Nivå for ingen effekt for disse funnene var 30 mg/kg/døgn. Eksponeringen (AUC) for fritt atomoksetin ved 100 mg/kg/døgn hos kaniner var ca. 3,3 ganger eksponering i menneske hos raske omsettere av CYP2D6 og 0,4 ganger eksponering hos

langsomme omsettere av CYP2D6 ved maksimum døgndose på 1,4 mg/kg. I en av tre kaninstudier var funnene ikke entydige og betydningen for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Samprosessert maisstivelse bestående av maisstivelse og pregelatinisert stivelse
Dimetikon 350 cs
Natriumstivelsesglykolat (type A)

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)

For 18 mg: gult jernoksid (E 172)

For 25 mg og 40 mg: indigotin (E 132) og svart jernoksid (E 172)

For 60 mg: indigotin (E 132), svart jernoksid (E 172) og gult jernoksid (E 172)

For 80 mg og 100 mg: gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172)

Trykksverte

Skjellakk
Propylenglykol
Ammoniakkløsning
Svart jernoksid (E 172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kapselbeholder:

Holdbarhet etter første åpning: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig PVC/PVdC/PVC/aluminiumsbliester:

Pakningsstørrelser: 7 (10 mg, 18 mg, 25 mg & 40 mg styrker), 28, 30, 56 og 60 harde kapsler.

HDPE kapselbeholder med lokk av polypropylen:

Pakningsstørrelser: 28 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 17-11739
18 mg: 17-11740
25 mg: 17-11741
40 mg: 17-11742
60 mg: 17-11743
80 mg: 17-11744
100 mg: 17-11745

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.11.2017
Dato for siste fornyelse: 23.09.2020

10. OPPDATERINGSDATO

15.02.2021