

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Atomoxetine Sandoz 10 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 10 mg atomoksetin tilsvarende 11,43 mg atomoksetinhydroklorid.

Atomoxetine Sandoz 18 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 18 mg atomoksetin tilsvarende 20,57 mg atomoksetinhydroklorid.

Atomoxetine Sandoz 25 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 25 mg atomoksetin tilsvarende 28,57 mg atomoksetinhydroklorid.

Atomoxetine Sandoz 40 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 40 mg atomoksetin tilsvarende 45,71 mg atomoksetinhydroklorid.

Atomoxetine Sandoz 60 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 60 mg atomoksetin tilsvarende 68,57 mg atomoksetinhydroklorid.

Atomoxetine Sandoz 80 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 80 mg atomoksetin tilsvarende 91,42 mg atomoksetinhydroklorid.

Atomoxetine Sandoz 100 mg harde kapsler
Hver harde kapsel inneholder 100 mg atomoksetin tilsvarende 114,28 mg atomoksetinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Atomoxetine Sandoz 10 mg harde kapsler
Hard gelatinkapsel str. 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig hvit topp merket "10" med sort blekk og ugjennomsiktig hvit bunn merket "mg" med sort blekk.

Atomoxetine Sandoz 18 mg harde kapsler
Hard gelatinkapsel str. 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig gullfarget topp merket "18" med sort blekk og ugjennomsiktig hvit bunn merket "mg" med sort blekk.

Atomoxetine Sandoz 25 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel str. 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig blå topp merket "25" med sort blekk og ugjennomsiktig hvit bunn merket "mg" med sort blekk.

Atomoxetine Sandoz 40 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel str. 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig blå topp merket "40" med sort blekk og ugjennomsiktig blå bunn merket "mg" med sort blekk.

Atomoxetine Sandoz 60 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel str. 2 ($17,6 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig blå topp merket "60" med sort blekk og ugjennomsiktig gullfarget bunn merket "mg" med sort blekk.

Atomoxetine Sandoz 80 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel str. 2 ($17,6 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig brun topp merket "80" med sort blekk og ugjennomsiktig hvit bunn merket "mg" med sort blekk.

Atomoxetine Sandoz 100 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel str. 1 ($19,1 \pm 0,4$ mm lange) som inneholder hvitt pulver, ugjennomsiktig brun topp merket "100" med sort blekk og ugjennomsiktig brun bunn merket "mg" med sort blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atomoxetine Sandoz er indisert til behandling av Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn på 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-retningslinjer.

Hos voksne skal det bekreftes at symptomer på ADHD var tilstede i barndommen. Tredjeparts bekreftelse er ønskelig og behandling med Atomoxetine Sandoz 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 legemidler 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

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

Pediatrisk populasjon

Dosering i pediatrisk populasjon med kroppsvekt inntil 70 kg:

Behandling med Atomoxetine Sandoz 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 kapselstyrker). Det er ikke vist ytterligere effekt for doser høyere enn 1,2 mg/kg/døgn. Sikkerhet av enkeltdoser høyere enn 1,8 mg/kg/døgn og døgndose høyere enn 1,8 mg/kg er ikke systematisk vurdert. Det kan i noen tilfeller være hensiktsmessig å fortsette behandlingen inn i voksen alder.

Dosering i pediatrisk populasjon med kroppsvekt over 70 kg:

Behandling med Atomoxetine Sandoz bør startes med ca. 40 mg/døgn. Denne startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose i henhold til klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er 80 mg/døgn. 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 døgndose over 150 mg er ikke systematisk undersøkt.

Voksne

Atomoxetine Sandoz bør initieres med en total daglig dose på 40 mg. Startdosen bør opprettholdes i minimum 7 dager før titrering til høyere dose i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Anbefalt daglig vedlikeholdsdose er 80 mg til 100 mg. Maksimum anbefalt daglig dose er 100 mg. Sikkerhet av enkeltdoser over 120 mg og total daglig dose over 150 mg er ikke systematisk studert.

Tilleggsopplysninger for sikker bruk av preparatet:

Screening før behandling:

Før forskrivning er det nødvendig å få relevant sykehistorie og gjøre en 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 pediatriske 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 Sandoz 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

Eldre:

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

Nedsatt leverfunksjon:

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

Nedsatt nyrefunksjon:

Individer med "end stage renal disease" 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 Sandoz kan derfor administreres til ADHD-pasienter med "end stage renal disease" eller mindre alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved å følge vanlig doseringsanvisning. Atomoksetin kan gi forverring av hypertensjon hos pasienter med "end stage renal disease" (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.

Pediatrisk populasjon under 6 år:

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Atomoxetine Sandoz kan administreres med eller uten mat.

Kapslene skal ikke åpnes og innholdet i kapslene skal ikke tas ut og inntas på noe vis.

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 ble i kliniske studier forbundet med økt risiko for mydriasis og skal derfor ikke brukes til pasienter med trangvinkelglaukom.

Atomoksetin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler-Kardiovaskulære effekter). 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 ione kanaler). 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 Advarsler og forsiktighetsregler – Kardiovaskulære effekter).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmondsrelatert atferd:

Selvmondsrelatert 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 placebogrupper, 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 bare 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 viser at ca. 15 - 26 % av barn og ungdom, og 27 - 32 % av voksne som erfarer 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 Kontraindikasjoner – Alvorlig kardiovaskulær- og cerebrovaskulær lidelse).

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. Atomoxetine Sandoz 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 Atomoxetine Sandoz 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 atomoksetin 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.

Okulær irritasjon:

Kapslene skal ikke åpnes. Atomoksetin kan virke irriterende på øyet. Dersom innholdet i kapslene kommer i kontakt med øyet, skyl straks med vann og kontakt helsepersonell. Hender og andre mulige kontaminerte overflater skal vaskes så raskt som mulig.

Krampeanfallo:

Krampeanfallo er en potensiell risiko ved atomoksetin.

Atomoksetin bør introduseres med forsiktighet hos pasienter med tidligere krampeanfallo.

Seponering av atomoksetin bør vurderes hos pasienter som utvikler krampeanfall eller dersom hyppighet av krampeanfall 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 Sandoz 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).

Atomoxetin inneholder 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 slutt-dose 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 mikrogram i.v. i løpet av 2 timer) i kombinasjon med atomoksetin (60 mg 2 ganger daglig i 5 dager) induserte økning i hjerterefrekvens og blodtrykk. Denne effekten var mest merkbar etter initiell koadministrering av salbutamol og atomoksetin, men gikk tilbake mot utgangsverdier etter 8 timer.

I en separat studie var imidlertid effekten på blodtrykket og hjerterefrekvensen av en standard inhalasjonsdose med salbutamol (200 mikrog) ikke økt ved samtidig administrering av atomoksetin (80 mg én gang daglig i 5 dager) over kort tid. Tilsvarende var hjerterefrekvensen 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 hjerterefrekvens og blodtrykk, og dosejustering kan være nødvendig for enten atomoksetin eller salbutamol (eller andre beta₂-agonister) i tilfeller ved betydelig økning i hjerterefrekvens 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 SSRIer, nevroleptika, 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 legemidler som kan øke blodtrykket (som salbutamol). Hjerterefrekvens og blodtrykk bør overvåkes, og revurdering av behandling, enten atomoksetin eller pressorstoffer, kan være nødvendig ved signifikant endring i blodtrykk.

Legemidler som påvirker noradrenalin:

Samtidig administrering 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 indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Det er begrenset mengde kliniske data på bruk av atomoksetin ved graviditet. Disse dataene er utilstrekkelige med hensyn til å kunne indikere en assosiasjon eller fravær av assosiasjon mellom atomoksetin og uønsket effekt på graviditetsforløpet 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 melken hos rotte. Det er ukjent om atomoksetin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Atomoksetin skal ikke brukes ved amming på grunn av manglende data.

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 initiell 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 hjerterefrekvens, 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.

Tabellen nedenfor over bivirkninger 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 ($< 1/10\ 000$).

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert matlyst	Anoreksi (ingen matlyst)		
Psykiatriske lidelser		Irritabilitet, stemningssvingninger, insomni ³ , agitasjon*, angst, depresjon og depressiv sinnsstemning*, tics*	Selvmondsrelaterte hendelser, aggressivitet, fiendtlighet, emosjonell labilitet*, psykose (inkludert hallusinasjoner)*	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, somnolens ²	Svimmelhet	Synkope, tremor, migrene, parestesi*, hypoestesi*, krampeanfall**	
Øyesykdommer		Mydriasis	Tåkesyn	
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, sinustakykardi, forlenget QT-intervall**	

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
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 opp til 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.

Tabellen nedenfor over bivirkninger 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 ($< 1/10\,000$).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert matlyst			
Psykiatriske lidelser	Insomni ²	Agitasjon*, redusert libido, søvnforstyrrelser, depresjon og depressiv sinnstemning*, angst	Selvmondsrelaterte hendelser*, aggressivitet, fiendtlighet, emosjonell labilitet*, rastløshet, tics*	Psykose (inkludert hallusinasjoner)*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, smaksforstyrrelser, parestesi, somnolens	Synkope, migrene, hypoestesi*	Kramper**

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
		(inkludert sedasjon), skjelving		
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	Munntørrehet, 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, erektile dysfunksjon, prostatitt, genitalsmerter hos menn	Ejakulasjonssvikt, Uregelmessig menstruasjon, abnormal orgasme	Priapisme

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
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 innsovningssvanser, 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), erekttil 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. Hjerne- og lungefunksjon følges nøye og relevant symptomatisk og understøttende behandling gis. Pasienten bør observeres i minimum 6 timer. P.g.a. 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 nevrotransmitter-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

Pediatrisk populasjon

Atomoksetin er utprøvd i studier med over 5000 barn og ungdommer med ADHD. Initiell 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 initiell 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

En randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, 6 ukers pediatrik studie for å teste non-inferiority av atomoksetin med en komparator, standard metylfenidat depotformulering, ble utført. Komparatoren ble 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		Gjennomsnittlig forandring	p-verdi	Gjennomsnittlig forandring	p-verdi	Gjennomsnittlig forandring	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 PBO	171 158	-8,7 -5,6	<0,001	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10,7 -7,2	<0,001	-1,1 -0,7	<0,001	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14,3 -8,8	<0,001	-1,3 -0,8	<0,001	12,83 8,20	<0,001
Langtidsstudier								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14,3 -8,3	<0,001	-1,2 -0,7	<0,001	- -	-

Forkortelser:

AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score

AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score

ATX = atomoxetine

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 akuttstudiene samt i 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 placebo-kontrollerte studier

		Respons definert som forbedring på minst ett poeng på CGI-S			Respons definert som 40 % forbedring av CAARS-Inv:Sv ved endepunktet		
Gruppe Behandling		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 %)	

^a Inkluderer 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 administrert (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 initiell 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.

Metabolisme

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 inhibisjon 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 Class 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, reproduksjonstoksicitet eller utvikling. Som følge av dosebegrensning p.g.a. klinisk (eller ekstrem farmakologisk) respons hos forsøksdyr, kombinert med metabolske ulikheter mellom arter, ga maksimum tolererte doser hos dyr i prekliniske studier eksponering tilsvarende, eller noe høyere eksponering hos CYP2D6 PM ved maks. 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 organogenesen. 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Maisstivelse, pregelatinisert

Silika, kolloidal vannfri

Dimetikon

Kapselskall

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Renset vann

18 mg, 60 mg, 80 mg og 100 mg

Gult jernoksid (E 172)

25 mg, 40 mg og 60 mg

Indigokarmin (E 132)

80 mg og 100 mg

Rødt jernoksid (E 172)

Svart blekk

Skjellakk-45 % (20 % esterifisert) i etanol

Sort jernoksid (E 172)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pappeske inneholdende gjennomsiktige PVC/PE/PCTFE-aluminium blisterpakninger eller PA/AL/PVC-aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelser:

7, 14, 28, 56 and 84 harde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 15-10903
18 mg: 15-10904
25 mg: 15-10905
40 mg: 15-10906
60 mg: 15-10907
80 mg: 15-10910
100 mg: 15-10913

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.12.2016
Dato for siste fornyelse: 23.11.2021

10. OPPDATERINGSDATO

24.05.2022