

4. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atomoxetin "Glenmark", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

30793

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atomoxetin "Glenmark"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Atomoxetin "Glenmark" 10 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 10 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin "Glenmark" 18 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 18 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin "Glenmark" 25 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 25 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin "Glenmark" 40 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 40 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin "Glenmark" 60 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 60 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin "Glenmark" 80 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 80 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin "Glenmark" 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 100 mg atomoxetin som atomoxetinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Atomoxetin "Glenmark" 10 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 3 (længde på 15,7±0,4 mm), uigennemsigtig, hvid top præget med ‘10’ med sort blæk og uigennemsigtig, hvid bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

Atomoxetin "Glenmark" 18 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 3 (længde på 15,7±0,4 mm), uigennemsigtig, stærk gul top præget med ‘18’ med sort blæk og uigennemsigtig, hvid bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

Atomoxetin "Glenmark" 25 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 3 (længde på 15,7±0,4 mm), uigennemsigtig, blå top præget med ‘25’ med sort blæk og uigennemsigtig, hvid bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

Atomoxetin "Glenmark" 40 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 3 (længde på 15,7±0,4 mm), uigennemsigtig, blå top præget med ‘40’ med sort blæk og uigennemsigtig, blå bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

Atomoxetin "Glenmark" 60 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 2 (længde på 17,6±0,4 mm), uigennemsigtig, blå top præget med ‘60’ med sort blæk og uigennemsigtig, stærk gul bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

Atomoxetin "Glenmark" 80 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 2 (længde på 17,6±0,4 mm), uigennemsigtig, brun top præget med ‘80’ med sort blæk og uigennemsigtig, hvid bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

Atomoxetin "Glenmark" 100 mg hårde kapsler

Hård gelatinekapsel størrelse 1 (længde på 19,1±0,4 mm), uigennemsigtig, brun top præget med ‘100’ med sort blæk og uigennemsigtig, brun bund præget med ‘mg’ med sort blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Atomoxetin "Glenmark" er indiceret til behandling af ADHD (Attention-Deficit/Hyper­activity Disorder) hos børn på 6 år og ældre, hos unge og hos voksne, som en del af et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal indledes af en specialist inden for behandling af ADHD, såsom en pædiater, børne- og ungdomspsykiater eller psykiater. Diagnosen bør stilles i overensstemmelse med gældende kriterier i DSM eller retningslinjerne i ICD.

Hos voksne bør tilstedeværelsen af symptomer på ADHD i barndommen bekræftes. Bestyrkelse fra en tredjepart er ønskeligt, og behandling med Atomoxetin "Glenmark" bør ikke påbegyndes, hvis verificeringen af ADHD‑symptomer i barndommen er usikker. Diagnosen kan ikke stilles alene på baggrund af tilstedeværelsen af et eller flere symptomer på ADHD. Baseret på en klinisk vurdering bør patienten som minimum have ADHD af moderat sværhedsgrad, indikeret ved som minimum en moderat funktionsnedsættelse i 2 eller flere sammenhænge (f.eks. social, akademisk og/eller erhvervsmæssig funktion), med påvirkning af flere aspekter i den enkeltes liv.

Yderligere information om sikker anvendelse af dette lægemiddel:

Et omfattende behandlingsprogram omfatter typisk psykologiske, uddannelsesmæssige og sociale foranstaltninger og har til formål at stabilisere patienter med et adfærdsmæssigt syndrom. Dette er karakteriseret ved symptomer, som kan omfatte langvarig anamnese med koncentrationsbesvær, lethed ved at blive distraheret, emotionel labilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og abnorm EEG. Indlæring kan være forringet, men behøver ikke at være forringet.

Medicinsk behandling er ikke indiceret hos alle patienter med dette syndrom, og beslutningen om at anvende lægemidlet bør baseres på en meget grundig gennemgang af sværhedsgraden af patientens symptomer og funktionsnedsættelse i forhold til patientens alder og symptomernes vedholdenhed.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Atomoxetin "Glenmark" kan administreres som en enkelt daglig dosis om morgenen. Patienter, der ikke opnår et tilfredsstillende klinisk respons (tolerance (f.eks. kvalme eller somnolens) eller effekt), når de tager Atomoxetin "Glenmark" som en enkelt daglig dosis, kan have gavn af at tage Atomoxetin "Glenmark" to gange dagligt, så dosis fordeles ligeligt mellem morgen og sen eftermiddag eller tidlig aften.

*Pædiatrisk population:*

Dosering til den pædiatriske population med en legemsvægt op til 70 kg:

Behandling med Atomoxetin "Glenmark" bør påbegyndes med en samlet daglig dosis på ca. 0,5 mg/kg. Initialdosis bør fastholdes i mindst 7 dage, før dosis titreres op på baggrund af klinisk respons og tolerance. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er ca. 1,2 mg/kg/dag (afhængigt af patientens vægt og de tilgængelige styrker af atomoxetin). Der er ikke påvist yderligere gavnlig effekt ved doser på over 1,2 mg/kg/dag. Sikkerheden ved enkeltdoser på over 1,8 mg/kg/dag og samlede daglige doser på over 1,8 mg/kg/dag er ikke systematisk evalueret. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at fortsætte behandlingen ind i voksenalderen.

Dosering til den pædiatriske population med en legemsvægt over 70 kg:

Behandling med Atomoxetin "Glenmark" bør påbegyndes med en samlet daglig dosis på 40 mg. Initialdosis bør fastholdes i mindst 7 dage, før dosis titreres op på baggrund af klinisk respons og tolerance. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 80 mg. Der er ikke påvist yderligere gavnlig effekt ved doser på over 80 mg. Den anbefalede maksimale samlede daglige dosis er 100 mg. Sikkerheden ved enkeltdoser på over 120 mg og samlede daglige doser på over 150 mg er ikke systematisk evalueret.

*Voksne:*

Behandling med Atomoxetin "Glenmark" bør påbegyndes med en samlet daglig dosis på 40 mg. Initialdosis bør fastholdes i mindst 7 dage, før dosis titreres op på baggrund af klinisk respons og tolerance. Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis er 80 mg til 100 mg. Den anbefalede maksimale samlede daglige dosis er 100 mg. Sikkerheden ved enkeltdoser på over 120 mg og samlede daglige doser på over 150 mg er ikke systematisk evalueret.

Yderligere information om sikker anvendelse af dette lægemiddel:

*Undersøgelser før behandling:*

Det nødvendigt at optage en passende anamnese og foretage en grundlæggende vurdering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og puls før behandling ordineres (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Løbende overvågning:*

Den kardiovaskulære status bør følges regelmæssigt, og puls og blodtryk bør måles efter hver dosisjustering og mindst hver 6. måned derefter. Hos pædiatriske patienter anbefales det at benytte et percentildiagram. Hos voksne bør gældende retningslinjer for hypertension følges. (se pkt. 4.4).

*Seponering af behandling:*

I de kliniske studier er der ikke beskrevet særlige abstinenssymptomer. I tilfælde af betydelige bivirkninger kan atomoxetin seponeres omgående. Alternativt kan lægemidlet nedtrappes over en passende periode.

Behandling med Atomoxetin "Glenmark" er ikke nødvendigvis livslang. Behovet for behandling udover 1 år skal revurderes, særligt når patienten har opnået et stabilt og tilfredsstillende respons.

Særlige populationer

*Leverinsufficiens:*

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) bør startdosis og vedligeholdelsesdosis reduceres til 50 % af den sædvanlige dosis. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) bør startdosis og vedligeholdelsesdosis reduceres til 25 % af den sædvanlige dosis (se pkt. 5.2).

*Nyreinsufficiens:*

Studiepersoner med terminal nyresygdom (ESRD) havde højere systemisk eksponering for atomoxetin end raske studiepersoner (en stigning på ca. 65 %), men der var ingen forskel, når eksponeringen blev korrigeret for mg/kg dosis. Atomoxetin "Glenmark" kan derfor administreres til ADHD‑patienter med terminal nyresygdom eller mindre grad af nedsat nyrefunktion ved brug af det normale dosisregime.

Atomoxetin kan forværre hyper­tension hos patienter med terminal nyresygdom (se pkt. 5.2).

Omtrent 7 % af kaukasiere har en genotype, der svarer til et ikke‑fungerende CYP2D6 enzym (kaldet patienter med ringe metabolisering af CYP2D6 (CYP2D6 poor metabolisers)). Patienter med denne genotype har flere gange højere eksponering overfor atomoxetin sammenlignet med patienter med et fungerende enzym. Patienter med ringe metabolisering har derfor en højere risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 og 5.2). Lavere startdosis og langsommere optitrering kan overvejes til patienter med kendt ringe metaboliseringsgenotype.

*Ældre:*

Behandling med atomoxetin hos patienter over 65 år er ikke undersøgt systematisk.

*Pædiatrisk population under 6 år:*

Sikkerheden og virkningen af Atomoxetin "Glenmark" hos børn under 6 år er ikke fastlagt. Atomoxetin "Glenmark" bør derfor ikke anvendes hos børn under 6 år (se pkt. 4.4).

Administration

Til oral anvendelse. Atomoxetin "Glenmark" kan tages med eller uden mad.

Kapslerne må ikke åbnes, og indeholdet i kapslerne må ikke tages ud og indtages på anden vis (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Atomoxetin må ikke anvendes sammen med monoaminooxidasehæmmere (MAO‑hæmmere).

Atomoxetin må ikke anvendes før mindst 2 uger efter, at behandlingen med en MAO‑hæmmer er ophørt. Behandling med en MAO‑hæmmer må ikke påbegyndes før 2 uger efter, at behandlingen med atomoxetin er ophørt.

Atomoxetin bør ikke anvendes hos patienter med snævervinklet glaukom, da atomoxetin i kliniske studier blev forbundet med en øget forekomst af mydriasis.

Atomoxetin må ikke anvendes hos patienter med alvorlige kardiovaskulære eller cerebrovaskulære sygdomme (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen – Kardiovaskulære virkninger). Alvorlige kardiovaskulære sygdomme kan omfatte svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopati, myokardieinfarkt, potentielt livstruende arytmier og sygdomme forårsaget af dysfunktion af ionkanaler. Alvorlige cerebrovaskulære sygdomme kan omfatte cerebralt aneurisme eller slagtilfælde.

Atomoxetin må ikke anvendes hos patienter med fæokromocytom eller med fæokromocytom i anamnesen (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen – Kardiovaskulære virkninger).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Serotonin syndrom:

Serotonin syndrom er rapporteret efter samtidig anvendelse af atomoxetin og andre serotonerge lægemidler (f.eks. serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere [SNRI'er], selektive serotoningenoptagelseshæmmere [SSRI'er], andre SNRI'er, triptaner, opioider og tricykliske og tetracykliske antidepressiva). Hvis samtidig brug af atomoxetin og et serotonergt lægemiddel er berettiget, er det vigtigt, at symptomerne på serotonin syndrom opdages hurtigt. Disse symptomer kan omfatte ændringer i mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis der er mistanke om serotonin syndrom, bør en dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes afhængigt af sværhedsgraden af symptomerne.

Selvmordsrelateret adfærd

Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordsforestillinger) er rapporteret hos patienter i behandling med atomoxetin. I dobbeltblindede kliniske studier var selvmordsrelateret adfærd ikke almindeligt, men hyppigere observeret blandt børn og unge behandlet med atomoxetin sammenlignet med den gruppe, som fik placebo, hvor der ingen tilfælde forekom. I dobbeltblindede kliniske studier hos voksne var der ikke forskel på atomoxetin og placebo i hyppigheden af selvmordsrelateret adfærd. De patienter, som bliver behandlet for ADHD, bør følges nøje for forekomst eller forværring af selvmordsrelateret adfærd.

Pludselig død og præeksisterende hjerteabnormiteter

Hos patienter med strukturelle hjerteabnormiteter, som tog atomoxetin i normale doser, er pludselig død rapporteret. Atomoxetin bør kun anvendes med forsigtighed til patienter med kendte, alvorlige strukturelle hjerteabnormiteter og i samråd med en hjertespecialist, selv om visse alvorlige strukturelle hjerteabnormiteter alene indebærer en øget risiko for pludselig død.

Kardiovaskulære virkninger

Atomoxetin kan påvirke puls og blodtryk.

De fleste patienter, der tager atomoxetin, oplever en beskeden stigning i hjertefrekvensen (gennemsnitlig < 10 slag pr. minut) og/eller en stigning i blodtrykket (gennemsnitlig < 5 mmHg) (se pkt. 4.8).

Samlede data fra kontrollerede og ikke‑kontrollerede kliniske studier med ADHD viser imidlertid, at ca. 8‑12 % af børn og unge, og 6‑10 % af voksne oplever mere udtalte ændringer i hjertefrekvens (20 slag i minuttet eller derover) og blodtryk (15‑20 mmHg eller derover). En analyse af disse data viste, at omkring 15‑26 % af de børn og unge, og 27‑32 % af de voksne, som fik sådanne ændringer i blodtryk og hjertefrekvens under behandlingen med atomoxetin, havde vedvarende eller progressive stigninger heraf. Vedvarende ændringer i blodtryk over længere tid kan potentielt have kliniske konsekvenser såsom myokardiehypertrofi.

Som følge af disse resultater, skal patienter, som er i betragtning til behandling med atomoxetin, have optaget en nøje anamnese og foretaget en grundig fysisk undersøgelse for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom, og skal have foretaget yderligere udredning hos en kardiolog, såfremt de foreløbige undersøgelser tyder på disse sygdomme.

Det anbefales at puls og blodtryk måles før behandling påbegyndes, under behandlingen, og efter hver dosisjustering i løbet af behandlingen samt mindst hver 6. måned derefter, for at opdage mulige klinisk vigtige stigninger. Hos pædiatriske patienter anbefales det at benytte et percentildiagram. Hos voksne bør gældende retningslinjer for hypertension følges.

Atomoxetin må ikke anvendes hos patienter med alvorlige kardiovaskulære eller cerebrovaskulære sygdomme (se pkt. 4.3 Kontraindikationer - Alvorlige kardiovaskulære eller cerebrovaskulære sygdomme). Atomoxetin bør anvendes med forsigtighed hos patienter, hvis underliggende sygdomme kan forværres af stigninger i blodtryk og puls, såsom patienter med hypertension, takykardi eller kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom.

Patienter, som udvikler symptomer, såsom palpitationer, brystsmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under behandlingen med atomoxetin, skal omgående udredes af en kardiolog.

Derudover bør atomoxetin anvendes med forsigtighed hos patienter med medfødt eller erhvervet langt QT‑interval eller med QT‑forlængelse i familieanamnesen (se pkt. 4.5 og 4.8).

Da ortostatisk hypotension også er rapporteret, bør atomoxetin anvendes med forsigtighed ved enhver tilstand, der kan prædisponere patienter for hypotension eller ved tilstande forbundet med pludselige ændringer i hjerterytme eller blodtryk.

Cerebrovaskulære virkninger

Patienter med yderligere risikofaktorer for cerebrovaskulære sygdomme (såsom kardiovaskulære sygdomme i anamnesen eller samtidig behandling med lægemidler, som kan øge blodtrykket) skal ved hvert besøg vurderes med henblik på neurologiske tegn og symptomer efter påbegyndt behandling med atomoxetin.

Levervirkninger

Spontane rapporter om leverskade, manifesteret ved forhøjede leverenzymer og forhøjet bilirubin med gulsot, er indberettet meget sjældent. Alvorlig leverskade, herunder akut leversvigt, er ligeledes indberettet meget sjældent. Atomoxetin "Glenmark" skal seponeres hos patienter med gulsot eller hvor laboratorieundersøgelser viser tegn på leverskade, og må ikke genoptages.

Psykotiske eller maniske symptomer

Atomoxetin i sædvanlige doser kan forårsage behandlingsfremkaldte psykotiske eller maniske symptomer, f.eks. hallucinationer, vrangforestillinger, mani eller agitation, hos patienter uden tidligere anamnese med psykotisk sygdom eller mani. Hvis sådanne symptomer forekommer, bør atomoxetins mulige kausale rolle overvejes, og seponering af behandlingen bør overvejes. Muligheden for at Atomoxetin "Glenmark" vil medføre forværring af præeksisterende psykotiske eller maniske symptomer kan ikke udelukkes.

Aggressiv adfærd, fjendtlighed eller emotionel labilitet

Fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske studier blandt børn, unge og voksne behandlet med atomoxetin sammenholdt med gruppen behandlet med placebo. I kliniske studier blev emotionel labilitet hyppigere observeret hos børn behandlet med atomoxetin sammenlignet med de placebobehandlede. Patienterne bør følges nøje for forekomst eller forværring af aggressiv adfærd, fjendtlighed eller emotionel labilitet.

Alvorlige tilfælde er rapporteret hos pædiatriske patienter, inklusiv indberetninger om fysiske overgreb eller truende adfærd og tanker om at skade andre. Familier og omsorgspersoner til pædiatriske patienter, som behandles med atomoxetin, bør rådes til straks at advare sundhedspersonalet, hvis betydelige ændringer i humør eller adfærdsmønstre observeres, især efter påbegyndelse af behandling eller ændring af dosis. Læger bør evaluere behovet for dosisjustering eller seponering af behandling hos patienter, der oplever adfærdsændringer.

Mulige allergiske reaktioner:

Selv om de ikke er almindelige, er der indberettet allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, udslæt, angioneurotisk ødem og nældefeber, hos patienter i behandling med atomoxetin.

Kramper

Der er risiko for krampeanfald med atomoxetin. Atomoxetin bør introduceres med forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen. Seponering af atomoxetin bør overvejes hos enhver patient, som udvikler krampeanfald, eller hvis der ses en stigning i hyppigheden af anfaldene uden anden grund.

Vækst og udvikling

Vækst og udvikling bør overvåges hos børn og unge under behandlingen med atomoxetin. Patienter, der kræver langvarig behandling, bør overvåges, og det bør overvejes at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen hos børn og unge, der ikke vokser eller tager på i vægt på tilfredsstillende vis.

Kliniske data tyder ikke på, at atomoxetin har en skadelig virkning på de kognitive funktioner eller seksuel modning. Mængden af langtidsdata er imidlertid begrænsede. Patienter, der kræver langvarig behandling, bør derfor overvåges nøje.

Nyopstået eller forværring af komorbid depression, angst og tics

I et kontrolleret studie med pædiatriske patienter med ADHD og komorbide kroniske motoriske tics eller Tourettes sygdom, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af tics, sammenlignet med placebobehandlede patienter. I et kontrolleret studie hos unge patienter med ADHD og komorbid svær depression, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af depressionen, sammenlignet med placebobehandlede patienter. I to kontrollerede studier (et med pædiatriske patienter og et med voksne patienter) hos patienter med ADHD og komorbid angst, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af angsttilstanden, sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Efter markedsføring har der været sjældne indberetninger om angst og depression eller nedsat stemningsleje, samt meget sjældne indberetninger om tics, hos patienter behandlet med atomoxetin (se pkt. 4.8).

Patienter i behandling for ADHD med atomoxetin, bør følges med henblik på opståen eller forværring af angstsymptomer, nedsat stemningsleje og depression eller tics.

Pædiatrisk population under 6 år

Atomoxetin "Glenmark" bør ikke anvendes til patienter under 6 år, da sikkerhed og effekt ikke er fastlagt for denne aldersgruppe.

Anden terapeutisk anvendelse

Atomoxetin "Glenmark" er ikke indiceret til behandling af svære depressive episoder og/eller angst, da resultaterne af kliniske studier hos voksne med disse tilstande, hvor ADHD ikke var til stede, ikke viste en virkning i forhold til placebo (se pkt. 5.1).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers effekt på atomoxetin:

*MAO‑hæmmere:* Atomoxetin må ikke anvendes sammen med MAO‑hæmmere (se pkt. 4.3).

*CYP2D6‑hæmmere (SSRI’er (f.eks. fluoxetin, paroxetin), chinidin, terbinafin):* Hos patienter i behandling med disse lægemidler, kan atomoxetin‑eksponeringen blive 6 til 8 gange forhøjet og Css max 3 til 4 gange højere, idet det metaboliseres via CYP2D6‑enzymsystemet. Det kan være nødvendigt med langsommere titrering og lavere slutdosis af atomoxetin hos patienter, der allerede tager CYP2D6‑hæmmere. Hvis behandling med en CYP2D6‑hæmmer påbegyndes eller stoppes efter der er titreret til passende atomoxetin dosis, skal patientens kliniske respons og tolerabilitet revurderes for at afgøre, om dosisjustering er nødvendig.

Hos patienter med ringe CYP2D6 metabolisering bør der udvises forsigtighed, når atomoxetin kombineres med potente hæmmere af andre cytochrom P450 enzymer end CYP2D6, da risikoen for klinisk relevant stigning i atomoxetin eksposition *in vivo* er ukendt.

*Salbutamol (eller andre beta2‑agonister):* Atomoxetin bør administreres med forsigtighed hos patienter, der behandles med høj dosis nebuliseret eller systemisk administreret salbutamol (eller andre beta2‑agonister), da virkningen på hjertekarsystemet kan øges.

Der er modstridende fund vedrørende denne interaktion.Systemisk administreret salbutamol (600 µg i.v. over 2 timer) i kombination med atomoxetin (60 mg to gange daglig i 5 dage) inducerede stigning i hjertefrekvens og blodtryk. Disse virkninger var mest udtalte efter den initiale samtidige administration af salbutamol og atomoxetin, men vendte tilbage til *baseline* efter 8 timer. I et andet studie med raske asiatiske voksne, som var extensive metabolisers af atomoxetin, blev effekten på blodtryk og hjertefrekvens af en inhaleret standard salbutamoldosis (200 µg) dog ikke øget af kortvarig samtidig administration af atomoxetin (80 mg en gang daglig i 5 dage). Ligeledes, efter multiple inhalationer af salbutamol (800 µg) var hjertefrekvensen den samme med eller uden atomoxetin.

Hjertefrekvens og blodtryk skal følges nøje, og dosisjustering af enten atomoxetin eller salbutamol (eller andre beta2‑agonister) kan være påkrævet, i tilfælde af signifikante stigninger i hjertefrekvens eller blodtryk ved samtidig behandling med disse lægemidler.

Der kan være en øget risiko for forlængelse af QT‑intervallet, når atomoxetin administreres sammen med andre QT‑forlængende lægemidler (såsom neuroleptika, klasse IA og III antiarytmika, moxifloxacin, erythromycin, metadon, mefloquin, tricykliske antidepressiva, lithium eller cisaprid), lægemidler, som medfører elektrolyt‑ubalance (såsom thiaziddiuretika) og lægemidler, der hæmmer CYP2D6.

Der er risiko for krampeanfald med atomoxetin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af lægemidler, som vides at sænke krampetærsklen (såsom tricykliske antidepressiva eller SSRI’er, neuroleptika, phenothiaziner eller butyrophenon, mefloquin, chloroquin, bupropion eller tramadol) (se pkt. 4.4). Derudover tilrådes forsigtighed ved seponering af benzodiazepiner på grund af risiko for anfald ved seponering.

*Antihypertensiva*

Der skal udvises forsigtighed når atomoxetin anvendes samtidig med antihypertensiva. På grund af en mulig stigning i blodtrykket, kan atomoxetin nedsætte virkningen af antihypertensiva/lægemidler som anvendes til behandling af hypertension. Blodtrykket skal følges nøje, og det kan være nødvendigt at genoverveje behandling med atomoxetin eller antihypertensiva i tilfælde af signifikante ændringer i blodtryk.

*Pressorstoffer eller lægemidler, som øger blodtrykket*

Atomoxetin bør anvendes med forsigtighed sammen med pressorstoffer eller lægemidler, der kan øge blodtrykket (såsom salbutamol) på grund af en mulig øget indvirkning på blodtrykket. Blodtryk skal følges nøje, og det kan være nødvendigt at genoverveje behandling med atomoxetin eller pressorstoffer i tilfælde af signifikante ændringer i blodtryk.

*Lægemidler, der påvirker noradrenalin*

Lægemidler, der påvirker noradrenalin, bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af atomoxetin på grund af risikoen for en additiv eller synergistisk farmakologisk virkning. Af eksempler kan nævnes antidepressiva, såsom imipramin, venlafaxin og mirtazapin, eller midlerne mod kongestion pseudoephedrin eller phenylephrin.

*Lægemidler, der påvirker mavens pH‑værdi*

Lægemidler, der øger mavens pH‑værdi (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid, omeprazol) havde ingen effekt på biotilgængeligheden af atomoxetin.

*Lægemidler, der er stærkt bundet til plasmaproteiner*

Der er udført *in vitro* "drug‑displacement"‑studier med atomoxetin og andre lægemidler, som ved terapeutiske koncentrationer er stærkt bundet til plasmaproteiner. Warfarin, acetylsalicylsyre, phenytoin eller diazepam påvirkede ikke bindingen af atomoxetin til humant albumin. Tilsvarende påvirkede atomoxetin ikke bindingen af disse stoffer til humant albumin.

*Serotonerge lægemidler*

Atomoxetin bør anvendes med forsigtighed i kombination med serotonerge lægemidler, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotoninnoradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er), opioider som tramadol og tetracykliske eller tricykliske antidepressiva, da risikoen for serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyrestudier tyder generelt ikke på nogen direkte skadelig virkning med hensyn til graviditet, udvikling af embryo/foster, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Der foreligger begrænsede kliniske data om atomoxetins virkning på gravide. Disse data er ikke tilstrækkelige til at kunne indikere en sammenhæng eller mangel på samme mellem atomoxetin og utilsigtede hændelser under graviditet og amning. Atomoxetin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre de potentielle fordele retfærdiggør de potentielle risici for fosteret.

Amning

Atomoxetin og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter. Det vides ikke, om atomoxetin udskilles i modermælken. På grund af manglende data bør atomoxetin undgås under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning**.**

Der foreligger begrænsede data om atomoxetins indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Atomoxetin "Glenmark" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hos pædiatriske og voksne patienter er atomoxetin blevet forbundet med øget træthed, somnolens og svimmelhed i forhold til placebo.Patienter bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener farlige maskiner, indtil de er rimeligt sikre på, at evnen hertil ikke påvirkes af atomoxetin.

**4.8 Bivirkninger**

Pædiatrisk population:

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

I placebokontrollerede studier hos børn er hovedpine, mavesmerter1 og nedsat appetit de mest almindelige bivirkninger ved atomoxetin. Disse bivirkninger er rapporteret af henholdsvis ca. 19 %, 18 % og 16 % af patienterne, men de fører sjældent til, at behandlingen seponeres (seponeringshyppigheden er 0,1 % ved hovedpine, 0,2 % ved mavesmerter og 0,0 % ved nedsat appetit). Mavesmerter og nedsat appetit er sædvanligvis forbigående.

Nogle patienter oplevede væksthæmning hvad angår både vægtøgning og højdevækst tidligt i behandlingsforløbet, hvilket var forbundet med nedsat appetit. I gennemsnit, efter en indledende nedsat vægtøgning og højdevækst, genvandt patienter i behandling med atomoxetin deres gennemsnitlige, forventede vægt og højde baseret på *baseline* gruppedata, ved langvarig behandling.

Der kan opstå kvalme, opkastning og somnolens2 hos ca. 10‑11 % af patienterne, især i behandlingens første måned. Sværhedsgraden af disse tilfælde var imidlertid sædvanligvis mild til moderat og forbigående og resulterede ikke i et signifikant antal patienter, som ophørte med behandlingen (seponeringshyppighed ≤ 0,5 %).

I både pædiatriske og voksen placebokontrollerede forsøg oplevede patienter i behandling med atomoxetin stigninger i hjertefrekvensen samt i det systoliske og diastoliske blodtryk (se pkt. 4.4).

På grund af atomoxetins virkning på den noradrenerge tonus er der rapporteret ortostatisk hypotension (0,2 %) og besvimelse (0,8 %) hos patienter i behandling med atomoxetin. Atomoxetin bør anvendes med forsigtighed ved enhver tilstand, der kan prædisponere patienter for hypotension.

Nedenstående tabel over bivirkninger er baseret på indberetninger af utilsigtede hændelser og laboratorieundersøgelser fra kliniske forsøg samt spontan indberetning fra børn og unge efter markedsføringen:

*Tabel over bivirkninger*

Estimeret hyppighed: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System organklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Metabolisme og ernæring** | Nedsat appetit | Anoreksi (appetitløshed) |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Irritabilitet, humørsvingninger, søvnløshed3, agitation\*, angst, depression og nedsat stemningsleje\*, tics\* | Selvmords-relaterede hændelser, aggression, fjendtlighed, emotionel labilitet\*, psykose (herunder hallucinationer)\* |  | Bruxisme |
| **Nervesystemet** | Hovedpine, somnolens2 | Svimmelhed | Besvimelsesanfald, rysten, migræne, paræstesi\*, hypæstesi\*, krampeanfald\*\* |  |  |
| **Øjne** |  | Mydriasis | Sløret syn |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Hjertebanken, sinustakykardi, forlængelse af QT‑interval\*\* |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Raynauds fænomen |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø (se pkt 4.4) |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mavesmerter1, opkastning, kvalme | Forstoppelse, dyspepsi |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Forhøjet bilirubin i blodet\* | Abnorme/forhøjede leverfunktions-undersøgelser, gulsot, hepatitis, leverskade, akut leversvigt\* |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Dermatitis, kløe, udslæt | Hyperhidrose, allergiske reaktioner |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | Forsinket vandladning, urinretention |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Priapisme, genitale smerter hos mænd |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed, letargi, brystsmerter (se pkt 4.4) | Asteni |  |  |
| **Undersøgelser** | Forhøjet blodtryk4, forhøjet hjertefrekvens4 | Vægttab |  |  |  |

1 Omfatter også smerter øverst i maven, ubehag i maven, mavegener og epigastriske gener.

2 Omfatter også sedation

3 Omfatter også indsovningsbesvær, afbrudt søvnmønster midtvejs og afbrudt søvnmønster i slutfasen (vågne tidligt om morgenen).

4 Hjertefrekvens- og blodtryksfund er baseret på måling af vitale tegn.

\* Se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.4 og 4.5.

Ringe metabolisering via CYP2D6 (PM-poor metabolisers)

Følgende utilsigtede hændelser forekom hos mindst 2 % af patienterne med ringe metabolisering via CYP2D6 (PM-poor metabolisers), og de var statistisk signifikant hyppigere hos patienter med ringe metabolisering i forhold til patienter med omfattende metabolisering via CYP2D6 (EM-extensive metabolisers): Nedsat appetit (24,1 % af PM; 17,0 % af EM); søvnløshed kombineret (omfatter søvnløshed, afbrudt søvn og indsovningsbesvær, 14,9 % af PM; 9,7 % af EM); depression kombineret (omfatter depression, svær depression, depressive symptomer, nedtrykthed og dysfori, 6,5 % af PM; 4,1 % af EM), vægttab (7,3 % af PM; 4,4 % af EM), forstoppelse (6,8 % af PM; 4,3 % af EM), tremor (4,5 % af PM; 0,9 % af EM), sedation (3,9 % af PM; 2,1 % af EM); ekskoriation (3,9 % af PM; 1,7 % af EM); ufrivillig vandladning (3,0 % af PM; 1,2 % af EM); konjunktivitis (2,5 % af PM; 1,2 % af EM); besvimelse (2,5 % af PM; 0,7 % af EM); vågner tidligt om morgenen (2,3 % af PM; 0,8 % af EM); mydriasis (2,0 % af PM; 0,6 % af EM). Følgende hændelse opfyldte ikke ovennævnte kriterier, men er betydningsfuld: Generaliseret angst (0,8 % PM; 0,1 % EM). I studier af op til 10 ugers varighed var vægttab endvidere mere udtalt hos PM‑patienter (gennemsnitligt 0,6 kg hos EM og 1,1 kg hos PM).

Voksne:

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

I kliniske studier med ADHD hos voksne havde følgende organklasser den største hyppighed af utilsigtede hændelser ved behandling med atomoxetin: Mave‑tarm‑kanalen, nervesystemet og psykiske forstyrrelser. De mest almindeligt indberettede (≥ 5 %) utilsigtede hændelser var nedsat appetit (14,9 %), søvnløshed (11,3 %), hovedpine (16,3 %), mundtørhed (18,4 %) og kvalme (26,7 %). Hovedparten af disse hændelser var lette til moderate i sværhedsgrad, og de hændelser, som hyppigst blev indberettet med sværhedsgraden alvorlig, var kvalme, søvnløshed, træthed og hovedpine. En klage over urinretention eller vandladningshesitation hos voksne bør betragtes som potentielt relateret til atomoxetin.

Nedenstående tabel over bivirkninger er baseret på indberetninger af utilsigtede hændelser og laboratorieundersøgelser fra kliniske studier samt spontan indberetning fra voksne efter markedsføringen:

*Tabel over bivirkninger*

Estimeret hyppighed: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **System organklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| **Metabolisme og ernæring** | Nedsat appetit |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Søvnløshed2 | Agitation\*, nedsat libido, søvnforstyrrelser, depression og nedsat stemningsleje\*, angst | Selvmords-relaterede hændelser\*, aggression, fjendtlighed og emotionel labilitet\*, rastløshed, tics\* | Psykose (herunder hallucinationer)\* |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed, dysgeusi, paræstesi, somnolens (herunder sedation), tremor | Besvimelsesanfald, migræne, hypæstesi\* | Krampeanfald\*\* |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn |  |
| **Hjerte** |  | Hjertebanken, takykardi | Forlængelse af QT‑interval\*\* |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen, hedeture | Perifer kuldefornemmelse | Raynauds fænomen |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø (se pkt. 4.4). |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed, kvalme | Mavesmerter1, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, opkastning |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Abnorme/forhøjede leverfunktions-undersøgelser, gulsot, hepatitis, leverskade, akut leversvigt, forhøjet bilirubin i blodet\* |
| **Hud og subkutane væv** |  | Dermatitis, hyperhidrose, udslæt | Allergiske reaktioner4, kløe, nældefeber |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Muskelkramper |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dysuri, pollakisuri, vandladnings-hesitation, urinretention | Akut vandladningstrang |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Dysmenoré, ejakulations-forstyrrelser, erektil dysfunktion, prostatitis, genitale smerter hos mænd | Manglende ejakulation, uregelmæssig menstruation, unormal orgasme | Priapisme |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Asteni, træthed, letargi, kulderystelser, nervøs følelse, irritabilitet, tørst | Kuldefølelse, brystsmerter (se pkt. 4.4) |  |
| **Undersøgelser** | Forhøjet blodtryk3, forhøjet hjertefrekvens3 | Vægttab |  |  |

1 Omfatter også smerter øverst i maven, ubehag i maven, mavegener og epigastriske gener.

2 Omfatter også indsovningsbesvær, afbrudt søvnmønster (inkluderer at vågne tidligt om morgenen).

3 Hjertefrekvens- og blodtryksfund er baseret på måling af vitale tegn.

4 Omfatter anafylaktiske reaktioner og angioneurotisk ødem.

\* Se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.4 og 4.5.

Ringe metabolisering via CYP2D6 (PM-poor metabolisers)

Følgende utilsigtede hændelser forekom hos mindst 2 % af patienterne med ringe metabolisering via CYP2D6 (PM-poor metabolisers), og de var statistisk signifikant hyppigere hos patienter med ringe metabolisering i forhold til patienter med omfattende metabolisering via CYP2D6 (EM-extensive metabolisers): Sløret syn (3,9 % af PM; 1,3 % af EM), mundtørhed (34,5 % af PM; 17,4 % af EM), forstoppelse (11,3 % af PM; 6,7 % af EM), nervøs følelse (4,9 % af PM; 1,9 % af EM), nedsat appetit (23,2 % af PM; 14,7 % af EM), tremor (5,4 % af PM; 1,2 % af EM), søvnløshed (19,2 % af PM; 11,3 % af EM), søvnforstyrrelse (6,9 % af PM; 3,4 % af EM), afbrudt søvnmønster midtvejs (5,4 % af PM; 2,7 % af EM), afbrudt søvnmønster i slutfasen (3 % af PM; 0,9 % af EM), urinretention (5,9 % af PM; 1,2 % af EM), erektil dysfunktion (20,9 % af PM; 8,9 % af EM), ejakulationsforstyrrelse (6,1 % af PM; 2,2 % af EM), hyperhidrose (14,8 % af PM; 6,8 % af EM), perifer kuldefølelse (3 % af PM; 0,5 % af EM).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Efter markedsføringen er der indberettet ikke‑dødelige akutte og kroniske overdoseringer af atomoxetin givet alene. De mest almindeligt indberettede symptomer ved akutte og kroniske overdoseringer var gastrointestinale symptomer, somnolens, svimmelhed, rysten og unormal adfærd. Hyperaktivitet og agitation er også indberettet. Der blev også observeret tegn og symptomer, som var i overensstemmelse med mild til moderat aktivering af det sympatiske nervesystem (f.eks. takykardi, forhøjet blodtryk, mydriasis, mundtørhed), og der er modtaget rapporter om kløe og udslæt. De fleste tilfælde var lette til moderate i sværhedsgrad. I nogle tilfælde af overdosering med atomoxetin er der rapporteret om krampeanfald og meget sjældent om forlængelse af QT‑interval og serotonin syndrom. Der er også rapporter om fatal, akut overdosering ved samtidig indtagelse af atomoxetin og mindst et andet lægemiddel.

Der er begrænset erfaring med overdosis af atomoxetin i kliniske studier.

Behandling

Der skal skabes passage i patientens luftveje. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen, hvis patienten er til stede indenfor 1 time efter indtagelse. Monitorering af hjerterytme og vitale tegn anbefales sammen med passende symptomatiske og understøttende foranstaltninger. Patienten bør observeres i mindst 6 timer. Da atomoxetin er stærkt proteinbundet, er dialyse næppe gavnligt ved behandling af overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psychoanaleptica; centralt virkende sympathomimetica.

ATC-kode: N 06 BA 09.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Atomoxetin er en meget selektiv og potent inhibitor af den præsynaptiske noradrenalin‑transporter, dens formodede virkningsmekanisme, uden direkte at påvirke serotonin- eller dopamintransporterne. Atomoxetin har minimal affinitet for andre noradrenerge receptorer eller for andre neurotransmittertransportere eller -receptorer. Atomoxetin har to væsentlige oxidative metabolitter: 4‑hydroxyatomoxetin og N‑desmethylatomoxetin. 4‑hydroxyatomoxetin er ækvipotent med atomoxetin som inhibitor af noradrenalintransporteren, men i modsætning til atomoxetin udviser denne metabolit også nogen inhibitorisk aktivitet på serotonintransporteren. Imidlertid er enhver påvirkning af denne transporter sandsynligvis minimal, da størstedelen af 4‑hydroxyatomoxetin bliver metaboliseret yderligere, således at det cirkulerer i plasma i langt lavere koncentrationer (1 % af atomoxetinkoncentrationen hos patienter med omfattende metabolisering og 0,1 % af atomoxetinkoncentrationen hos patienter med ringe metabolisering). N‑desmethylatomoxetin har væsentlig mindre farmakologisk aktivitet i forhold til atomoxetin. Ved *steady state* cirkulerer det i plasma i lavere koncentrationer end *parent compound* hos patienter med omfattende metabolisering og i tilsvarende koncentrationer i forhold til *parent compound* hos patienter med ringe metabolisering.

Atomoxetin er ikke psykostimulerende og er ikke et amfetaminderivat. I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie vedrørende eventuelt misbrug blandt voksne blev effekten af atomoxetin og placebo sammenlignet. Atomoxetin blev her ikke forbundet med et reaktionsmønster, som tydede på stimulerende eller euforiserende egenskaber.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pædiatrisk population

Atomoxetin er blevet undersøgt i kliniske studier med over 5.000 børn og unge med ADHD. Atomoxetins umiddelbare effekt i behandlingen af ADHD blev initialt fastslået i seks randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 6‑9 ugers varighed. Tegn og symptomer på ADHD blev evalueret ved en sammenligning af den gennemsnitlige ændring fra studiernes start- til slutpunkt for atomoxetin- og placebo­behandlede patienter. I hvert af de seks studier var atomoxetin statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere tegn og symptomer på ADHD.

Desuden blev atomoxetins effekt med hensyn til fastholdelse af respons påvist i et 1‑årigt, placebokontrolleret studie med over 400 børn og unge, primært i Europa (ca. 3 måneders åben akut behandling efterfulgt af 9 måneders dobbeltblind, placebokontrolleret vedligeholdelsesbehandling). Andelen af patienter, der fik recidiv efter 1 år, var 18,7 % og 31,4 % (henholdsvis atomoxetin og placebo). Efter 1 års atomoxetinbehandling var de patienter, der fortsatte med atomoxetin i yderligere 6 måneder, mindre tilbøjelige til at få recidiv eller opleve partielt recidiv i forhold til de patienter, der ophørte med aktiv behandling og skiftede til placebo (henholdsvis 2 % *vs.* 12 %). For børn og unge i langvarig behandling bør værdien af fortsat behandling med mellemrum vurderes.

Atomoxetin var effektivt, når det blev administreret som en enkelt daglig dosis og som en opdelt dosis, der blev administreret om morgenen og sen eftermiddag/tidlig aften. I henhold til læreres og forældres bedømmelse viste atomoxetin, administreret en gang dagligt, en statistisk signifikant større reduktion i sværhedsgraden af ADHD‑symptomerne i forhold til placebo.

*Studier med aktiv komparator*

I et randomiseret, dobbeltblindet, parallelt, 6 ugers pædiatrisk studie for at undersøge non‑inferiority af atomoxetin i forhold til en standard depot‑methylphenidat‑komparator, viste komparator at være forbundet med responsrater, der var superior, sammenlignet med atomoxetin. Andelen af patienter klassificeret som respondere var 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetin) og 56,4 % (methylphenidat). Både atomoxetin og komparator var statistisk superior sammenlignet med placebo, og methylphenidat var statistisk superior sammenlignet med atomoxetin (p=0,016). Dette forsøg udelukkede imidlertid stimulant non‑respondere.

Voksen population

Atomoxetin er blevet undersøgt i studier med over 4.800 voksne som opfyldte DSM‑IV diagnosekriterierne for ADHD. Den akutte behandlingseffekt af atomoxetin hos voksne blev påvist i seks randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier af ti til seksten ugers varighed. Tegn og symptomer på ADHD blev evalueret ved en sammenligning af middelændringen fra *baseline* til endepunkt for atomoxetinbehandlede og placebobehandlede patienter. I hvert af de seks studier var atomoxetin statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere tegn og symptomer på ADHD (tabel X). I samtlige 6 akut‑studier, oplevede patienter behandlet med atomoxetin en statistisk signifikant større forbedring i *Clinical Global Impression* af sværhedsgraden (CGI-S) ved endepunkt sammenlignet med placebobehandlede patienter, og en statistisk signifikant større forbedring i ADHD‑relateret funktionsniveau i de 3 akut-studier, hvor dette blev evalueret (tabel X). Langtidsvirkningen blev bekræftet i 2 placebokontrollerede studier af seks måneders varighed, men blev ikke påvist i et tredje (tabel X).

**Tabel X. Gennemsnitlige ændringer i effektparametre i placebokontrollerede studier**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Ændringer fra *baseline* hos patienter med mindst en post‑*baseline* værdi (LOCF)**  **Value (LOCF)** | | | | | | |
|  | **CAARS‑Inv:SV**  **eller AISRS**a | | **CGI‑S** | | **AAQoL** | |
| **Studie** | **Behandling** | **N** | **Gennem-snitlig ændring** | **p-værdi** | **Gennem-snitlig ændring** | **p-værdi** | **Gennem-snitlig ændring** | **p-værdi** |
| **Akut‑studier** | | | | | | | | |
| 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 = atomoxetin; 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-symptom‑skalaer; De viste resultater fra LYBY‑studiet er for AISRS; de viste resultater fra alle andre studier er for CAARS-Inv:SV.

Ved sensitivitetsanalyser med anvendelse af en *baseline‑observation‑carried‑forward*‑metode for patienter, som ikke havde en post‑*baseline* værdi (dvs. samtlige behandlede patienter), stemte resultaterne overens med resultaterne vist i tabel X.

I analyser af klinisk betydningsfuldt respons i samtlige 6 akut‑studier samt begge vellykkede langtidsstudier, hvor en række *a priori-* og *post hoc*‑definitioner anvendtes, havde atomoxetinbehandlede patienter konsekvent en statistisk signifikant højere respons-rate end placebobehandlede patienter (tabel Y).

**Tabel Y. Antal (n) og procentdel af patienter, som opfylder responskriterier, i en samlet datapulje fra placebokontrollerede studier**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Respons defineret som forbedring på mindst 1 point på CGI‑S | | | Respons defineret som 40 % forbedring af CAARS‑Inv:SV ved endepunkt | | |
| **Gruppe** | **Behandling** | **N** | **n (%)** | **p-værdi** | **N** | **n (%)** | **p-værdi** |
| **Akut‑studier datapuljea** | |  |  |  |  |  |  |
|  | ATX  PBO | 640  652 | 401 (62,7 %)  283 (43,4 %) | < 0,001 | 841  851 | 347 (41,3 %)  215 (25,3 %) | < 0,001 |
| **Langtidsstudier datapuljea** | |  |  |  |  |  |  |
|  | ATX  PBO | 758  611 | 482 (63,6 %)  301 (49,3 %) | < 0,001 | 663  557 | 292 (44,0 %)  175 (31,4 %) | < 0,001 |

**a** Inkluderer samtlige studier i tabel X undtaget: Akut CGI-S respons-analysen omfatter ikke 2 studier hos patienter med komorbide tilstande  (LYBY, LYDQ); Akut CAARS respons-analysen omfatter ikke 1 studie i hvilket CAARS ikke blev anvendt (LYBY).

I to akut‑studier undersøgtes patienter med ADHD og komorbid alkoholisme eller social angst, og i begge studier forbedredes ADHD‑symptomerne. I studiet med komorbid alkoholisme var der ingen forskel på atomoxetin og placebo mht. adfærd relateret til brug af alkohol. I studiet med komorbid angst, blev den komorbide tilstand ikke forværret ved behandling med atomoxetin.

Atomoxetins virkning mht. vedligeholdelse af symptomlindring blev vist i et studie, hvor patienter, som opfyldte kriterierne for klinisk betydningsfuldt respons (defineret ved forbedring af både CAARS‑Inv:SV og CGI‑S‑score), efter en indledende periode på 24 uger med aktiv behandling, blev randomiseret til enten atomoxetin eller placebo i yderligere 6 måneder med dobbeltblindet behandling. Større andele af de atomoxetin­behandlede patienter sammenlignet med de placebobehandlede patienter opfyldte kriterierne for vedligeholdelse af klinisk betydningsfuldt respons ved udgangen af de 6 måneder (64,3 % *vs.* 50,0 %, p=0,001). Atomoxetinbehandlede patienter oplevede en statistisk signifikant bedre vedligeholdelse af det generelle funktionsniveau sammenlignet med placebobehandlede patienter som vist ved en mindre gennemsnitsændring af den samlede score på Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) efter 3 måneder (p=0,003) og efter 6 måneder (p=0,002).

*QT/QTc‑studie*

Et grundigt QT/QTc‑studie, udført hos raske voksne, som har en ringe CYP2D6‑meta­bolisme (PM) og som fik doser på op til 60 mg atomoxetin to gange daglig, viste, at virkningen af atomoxetin på QTc‑intervallet ikke var signifikant forskelligt fra placebo ved maksimalt forventede koncentrationer. Ved øget atomoxetinkoncentration var der en lille øgning i QTc‑intervallet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber af atomoxetin hos børn og unge svarer til egenskaberne hos voksne. Atomoxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke evalueret hos børn på under 6 år.

*Absorption:* Atomoxetin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral adminitration og når en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration (Cmax) omkring 1‑2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af atomoxetin efter oral administration varierede fra 63 % til 94 %, afhængigt af forskellene fra person til person i den beskedne *first pass*‑metabolisme. Atomoxetin kan administreres med eller uden mad.

*Distribution:* Atomoxetin distribueres i vidt omfang og er i høj grad (98 %) bundet til plasmaproteiner, primært albumin.

*Biotransformation:* Atomoxetin gennemgår primært biotransformation gennem cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzymsystemet. Personer med nedsat aktivitet af dette system (patienter med ringe metabolisering) repræsenterer omkring 7 % af den kaukasiske population. Disse personer har højere plasmakoncentration af atomoxetin sammenlignet med personer med normal aktivitet (patienter med omfattende metabolisering). For patienter med ringe metabolisering er AUC for atomoxetin omkring 10 gange højere og Css, max er omkring 5 gange højere end hos patienter med omfattende metabolisering. Den væsentligste oxidative metabolit, der dannes, er 4‑hydroxyatomoxetin, som hurtigt glukuronideres. 4‑hydroxyatomoxetin er ækvipotent med atomoxetin, men cirkulerer i plasma i langt lavere koncentrationer. Selv om 4‑hydroxyatomoxetin hovedsageligt dannes af CYP2D6, kan 4‑hydroxyatomoxetin dannes af flere andre cytokrom P450‑enzymer hos personer, der mangler CYP2D6‑aktivitet, dog ved en langsommere hastighed. Atomoxetin hverken hæmmer eller inducerer CYP2D6 ved terapeutiske doser.

*Cytokrom P450‑enzymer:* Atomoxetin forårsagede ikke en klinisk signifikant hæmning eller induktion af cytokrom P450‑enzymer, herunder CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 og CYP2C9.

*Elimination:* Den gennemsnitlige halveringstid af atomoxetin efter oral administration er 3,6 timer hos patienter med omfattende metabolisering og 21 timer hos patienter med ringe metabolisering. Atomoxetin udskilles primært som 4‑hydroxyatomoxetin‑*O*‑glukuronid, hovedsageligt med urinen.

*Linearitet/non-linearitet:* Atomoxetins farmakokinetiske egenskaber er lineære i det dosisinterval, som er undersøgt hos patienter med både omfattende metabolisering og ringe metabolisering.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion resulterer i en nedsat atomoxetin‑clearance, forøget atomoxetin‑eksponering (AUC forøget 2 gange ved moderat insufficiens og 4 gange ved svær insufficiens), og en forlænget halveringstid af atomoxetin sammenlignet med raske kontrolpersoner med den samme CYP2D6 omfattende metaboliserings‑genotype. Hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh klasse B og C) skal start- og slutdosis justeres (se pkt. 4.2).

Atomoxetins gennemsnitlige plasmakoncentration hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) var generelt højere, end gennemsnittet for raske kontrolpersoner vist ved forhøjelser i Cmax (7 % forskel) og AUC0-∞ (omkring 65 % forskel). Efter justering for legemsvægt blev forskellen mellem de to grupper minimeret. Pharmakokinetikken for atomoxetin og dets metabolitter hos individer med ESRD tyder på, at det ikke er nødvendigt med justering af dosis (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktion og udvikling. På grund af begrænsning af dosis på baggrund af forsøgsdyrenes kliniske (eller farmakologiske) respons på stoffet i kombination med den metaboliske forskel mellem arter, gav den maksimale tolererede dosis i dyr brugt i non‑kliniske studier atomoxetin eksponeringer svarende til eller let højere end det, der blev opnået hos patienter med ringe CYP2D6 metabolisering ved den maksimale anbefalede daglige dosis.

Der blev udført et studie med unge rotter for at evaluere effekten af atomoxetin på væksten og den neuroadfærdsmæssige og seksuelle udvikling. Der blev observeret små forsinkelser i forekomsten af vaginal åbenhed (alle doser) og preputial separation (≥ 10 mg/kg/dag) samt små reduktioner i vægten af epididymis og antallet af sædceller (≥ 10 mg/kg/dag). Fertiliteten og reproduktionsevnen blev imidlertid ikke påvirket. Betydningen af disse resultater i forhold til mennesker kendes ikke.

Drægtige kaniner blev behandlet med op til 100 mg/kg/dag af atomoxetin via sonde i hele organogeneseperioden. Ved denne dosis blev der i 1 af 3 studier observeret en reduktion i antallet af levende fostre, en stigning i tidlig resorption, små stigninger i forekomsten af atypisk oprindelse for carotis-arterie samt manglende arteria subclavia. Disse resultater blev observeret ved doser, der forårsagede lille maternel toksicitet. Forekomsten af disse resultater ligger inden for de historiske kontrolværdier. Den ikke‑toksiske dosis for disse fund var 30 mg/kg/dag. Eksponeringen (AUC) for frit atomoxetin hos kaniner ved 100 mg/kg/dag var ca. 3,3 gange (patienter med omfattende metabolisering via CYP2D6) og 0,4 gange (patienter med ringe metabolisering via CYP2D6) så stor som hos mennesker ved den maksimale daglige dosis på 1,4 mg/kg/dag. Fundene i 1 af 3 kaninstudier var dobbelttydig og relevansen for mennesker er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Silica, kolloid vandfri

Dimeticon

Kapselskal

*Atomoxetin "Glenmark" 10 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

*Atomoxetin "Glenmark" 18 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

*Atomoxetin "Glenmark" 25 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

*Atomoxetin "Glenmark" 40 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

*Atomoxetin "Glenmark" 60 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Jernoxid, gul (E172)

*Atomoxetin "Glenmark" 80 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

*Atomoxetin "Glenmark" 100 mg hårde kapsler*

Gelatine

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Printblæk (sort)

Shellac-glasur 45 % (20 % esterificeret)

Jernoxid, sort (E172)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtige PVC/PE/PCTFE-aluminiumfolie blister eller PA/AL/PVC-aluminiumfolie blister i papæsker.

Atomoxetin "Glenmark" 10 mg:

Pakningsstørrelser: 7, 28, 30 eller 56 kapsler.

Atomoxetin "Glenmark" 18 mg:

Pakningsstørrelser: 7, 28, 30 eller 56 kapsler.

Atomoxetin "Glenmark" 25 mg:

Pakningsstørrelser: 7, 28, 30 eller 56 kapsler.

Atomoxetin "Glenmark" 40 mg:

Pakningsstørrelser: 7, 28, 30 eller 56 kapsler.

Atomoxetin "Glenmark" 60 mg:

Pakningsstørrelser: 7, 28, 30 eller 56 kapsler.

Atomoxetin "Glenmark" 80 mg:

Pakningsstørrelser: 28, 30 eller 56 kapsler.

Atomoxetin "Glenmark" 100 mg:

Pakningsstørrelser: 28, 30 eller 56 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestrasse 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

SE-211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 59625

18 mg: 59626

25 mg: 59627

40 mg: 59628

60 mg: 59629

80 mg: 59630

100 mg: 59631

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. oktober 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. februar 2025