

 20. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atomoxetine "Sandoz", hårde kapsler**

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

30007

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atomoxetine "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg

Hver kapsel indeholder 11,43 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 10 mg atomoxetin.

18 mg

Hver kapsel indeholder 20,57 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 18 mg atomoxetin.

25 mg

Hver kapsel indeholder 28,57 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 25 mg atomoxetin.

40 mg

Hver kapsel indeholder 45,71 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 40 mg atomoxetin.

60 mg

Hver kapsel indeholder 68,57 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 60 mg atomoxetin.

80 mg

Hver kapsel indeholder 91,42 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 80 mg atomoxetin.

100 mg

Hver kapsel indeholder 114,28 mg atomoxetinhydrochlorid svarende til 100 mg atomoxetin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

10 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str.3 (ca. 15,7±0.4 mm lang), uigennemsigtig, hvid overdel mærket med sort blæk med '10' og uigennemsigtig, hvid underdel mærket med sort blæk med "mg".

18 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str. 3 (ca. 15,7±0.4 mm lang), uigennemsigtig, gul overdel mærket med sort blæk med '18' og uigennemsigtig, hvid underdel mærket med sort blæk med "mg".

25 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str. 3 (ca. 15,7±0.4 mm lang), uigennemsigtig, blå overdel mærket med sort blæk med '25' og uigennemsigtig, hvid underdel mærket med sort blæk med "mg".

40 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str. 3 (ca. 15,7±0.4 mm lang), uigennemsigtig, blå overdel mærket med sort blæk med '40' og uigennemsigtig, blå underdel mærket med sort blæk med "mg".

60 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str. 2 (ca. 17.6±0,4 mm lang), uigennemsigtig, blå overdel mærket med sort blæk med '60' og uigennemsigtig, gul underdel mærket med sort blæk med "mg".

80 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str. 2 (ca. 17,6±0.4 mm lang), uigennemsigtig, brun overdel mærket med sort blæk med '80' o g uigennemsigtig, hvid underdel mærket med sort blæk med "mg".

100 mg

Hvidt pulver i en hård gelatine kapsel str. 1 (ca. 19,1±0.4 mm lang), uigennemsigtig, brun overdel mærket med sort blæk med '100' og uigennemsigtig, brun underdel mærket med sort blæk med "mg".

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Atomoxetine "Sandoz" 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 Atomoxetine "Sandoz" 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 to 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 inkludere 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 indgivelsesmåde**

**Dosering**

Atomoxetine "Sandoz" 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 Atomoxetine "Sandoz" som en enkelt daglig dosis, kan have gavn af at tage Atomoxetine "Sandoz" 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 Atomoxetine "Sandoz" 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 Atomoxetine "Sandoz" 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 Atomoxetine "Sandoz" 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 er nødvendigt at optage en passende anamnese og foretage en baseline evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og puls før behandling ordineres (se pkt. 4.3 og 4.4).

Løbende opfølgning

Den kardiovaskulære status skal følges nøje med blodtryk- og pulsmålinger efter hver dosisjustering, og derefter mindst hver 6. måned. Hos pædiatriske patienter anbefales det at benytte et percentildiagram. Hos voksne skal gældende retningslinjer for hypertension følges (se pkt. 4.4).

Seponering

I de kliniske forsøg 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 er ikke nødvendigvis livslang. Behovet for behandling udover 1 år skal revurderes, særligt når patienten har opnået et stabilt og tilfredsstillende respons.

Særlige patientgrupper

*Ældre*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD) havde højere systemisk eksponering for atomoxetin end raske forsøgspersoner (en stigning på ca. 65 %), men der var ingen forskel, når eksponeringen blev korrigeret for mg/kg dosis. Atomoxetin kan derfor administreres til ADHD-patienter med terminal nyresygdom eller mindre grad af nyreinsufficiens 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 op-titrering kan overvejes til patienter med kendt ringe metaboliseringsgenotype.

*Pædiatrisk population under 6 år*

Sikkerheden og effekten af atomoxetin hos børn under 6 år er ikke fastlagt. Atomoxetine "Sandoz" bør derfor ikke anvendes hos børn under 6 år (se pkt. 4.4).

**Administration**

Til oral anvendelse.

Atomoxetine "Sandoz" kan tages med eller uden mad.

Kapslerne bør ikke åbnes og indholdet i kapslerne bør ikke fjernes eller indtages på andre måder.

**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 to uger efter, at behandlingen med en MAO-hæmmer er ophørt. Behandling med en MAO-hæmmer må ikke påbegyndes før to uger efter, at behandlingen med atomoxetin er ophørt.

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

Atomoxetin må ikke anvendes hos patienter med alvorlige kardiovaskulære eller cerebrovaskulære sygdomme (se pkt. 4.4). Alvorlige kardiovaskulære sygdomme inkluderer svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopati, myokardieinfarkt, potentielt livstruende arytmier og sygdomme forårsaget af dysfunktion af ionkanaler. Alvorlige cerebrovaskulære sygdomme inkluderer cerebralt aneurisme og slagtilfælde.

Atomoxetin må ikke anvendes hos patienter med fæokromocytom eller med fæokromocytom i anamnesen (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvmordsrelateret adfærd

Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordsforestillinger) er rapporteret hos patienter i behandling med atomoxetin. I dobbeltblindede kliniske forsøg 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 forsøg 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 tager 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 forsøg 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, 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). 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 under behandlingen med atomoxetin udvikler symptomer såsom palpitationer, brystsmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom, 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 familiens anamnese (se pkt. 4.5 og pkt. 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 lever¬enzymer og forhøjet bilirubin med gulsot, er indberettet meget sjældent. Alvorlig leverskade, herunder akut leverinsufficiens, er ligeledes indberettet meget sjældent. Atomoxetin 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, fx 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 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 forsøg 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.

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 hos børn og unge, der ikke på tilfredsstillende vis vokser eller tager på i vægt.

De 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 pædiatrisk studie hos patienter med ADHD og komorbide kroniske motoriske tics eller Tourettes sygdom, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af tics, sammenlignet med placebo-behandlede patienter. I et kontrolleret studie hos unge patienter med ADHD og komorbid moderat til svær depression, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af depressionen, sammenlignet med placebo-behandlede patienter. I to kontrollerede studier (et med en pædiatrisk population og et med voksne patienter) hos patienter med ADHD og komorbid angst, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af angsttilstanden, sammenlignet med placebo-behandlede 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 og tics.

Pædiatrisk population under 6 år

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

Anden terapeutisk anvendelse

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

**Atomoxetine Sandoz indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 hjerte-karsystemet 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 forsøg med raske asiatiske voksne, som var extensive metabolisers af atomoxetin, blev effekten på blodtryk og hjertefrekvens af en inhaleret standard salbutamoldosis (200 µg) 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 thiazid diuretika) 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 blodtryk, kan atomoxetin nedsætte virkningen af antihypertensiva/lægemidler som anvendes til behandling af hypertension. Blodtryk 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. Blodtrykket skal følges nøje, og det kan være nødvendigt at genoverveje behandling med atomoxetin eller pressorstoffer i tilfælde af signifikante ændringer i blodtrykket.

*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 effekt. Af eksempler kan nævnes antidepressiva, fx imipramin, venlafaxin og mirtazapin, eller midler 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”-undersøgelser med atomoxetin og andre lægemidler, som ved terapeutiske koncentrationer er stærkt bundet til plasmaproteiner. Warfarin, acetylsalicylsyre, phenytoin og diazepam påvirkede ikke bindingen af atomoxetin til humant albumin. Tilsvarende påvirkede atomoxetin ikke bindingen af disse stoffer til humant albumin.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg tyder generelt ikke på nogen direkte skadelig effekt med hensyn til graviditet, udvikling af embryo/foster, fødsel eller post natal 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 den potentielle gavn retfærdiggør den potentielle risiko 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 påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Atomoxetin er hos pædiatriske og voksne patienter 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 forsøg hos børn er hovedpine, mavesmerter1 og nedsat appetit de mest almindelige bivirkninger ved atomoxetin. Disse bivirkninger er rapporteret af henholdsvis ca. 19 %, ca. 18 % og ca. 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/unge efter markedsføringen:

*Oversigt 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 | Anoreksi (appetitløshed) |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser**  |  | Irritabilitet, humørsvingninger,søvnløshed3, agitation\*, angst,depression og nedsat stemningsleje\*, tics\* | Selvmords-relaterede hændelser, aggression, fjendtlighed, emotionel labilitet\*\*,psykose (inklusive hallucinationer)\* |  |
| **Nervesystemet**  | Hovedpine, somnolens2 | Svimmelhed | Besvimelsesanfald, rysten, migræne, paræstesi\*, hypæstesi\*, krampeanfald\*\* |  |
| **Øjne** |  | Mydriasis | Sløret syn |  |
| **Hjerte** |  |  | Hjertebanken, sinustakykardi,forlængelse af QT-interval\*\* |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Raynaud's syndrom |
| **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 leverinsufficiens |
| **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 Inkluderer også smerter øverst i maven, mavegener, abdominale gener og epigastriske gener.

2 Inkluderer også sedation.

3 Inkluderer indsovningsbesvær og afbrudt søvnmønster (inkluderer at vågne tidligt om morgenen).

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

\* Se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.4 og pkt. 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 og 9,7 % af EM); depression kombineret (omfatter depression, moderat til svær depressiv episode, depressive symptomer, forstemthed og dysfori, 6,5 % af PM og 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 oversteg ikke ovennævnte kriterier, men er betydningsfuld: Generaliseret angst (0,8 % PM og 0,1 % EM). I forsøg 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-tarmkanalen, nervesystemet samt psykiske forstyrrelser. De mest almindelige (≥ 5 %), indberettede 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 sværhedsgraden, 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 forsøg samt spontan indberetning fra voksne efter markedsføringen:

*Oversigt 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, emotionel labilitet\*,rastløshed, tics\* | Psykose (inkluderer hallucinationer)\* |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed, dysgeusi,paræstesier, somnolens (inkluderer sedation),tremor | Besvimelsesanfald,migræne, hypæstesi\* | Krampeanfald\*\* |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn |  |
| **Hjerte** |  | Hjertebanken, takykardi | Forlængelse af QT-interval\*\* |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen, hedeture | Perifer kulde-fornemmelse | Raynaud's syndrom |
| **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 leverinsufficiens, forhøjet bilirubin i blodet\* |
| **Hud og subkutane væv** |  | Dermatitis, øget perspiration,udslæt | Allergiske reaktioner4, kløe, nældefeber |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Muskelkramper |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Vandladnings-besvær, pollakisuri, vandladnings-hesitation, urinretention | Akut vandladningstrang |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Dysmenorrhoea, 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 | KuldefølelseBrystsmerter (se pkt 4.4) |  |
| **Undersøgelser** | Forhøjet blodtryk3, forhøjet hjertefrekvens3 | Vægttab |  |  |

1 Inkluderer også smerter øverst i maven, mavegener, abdominale gener og epigastriske gener.

2 Inkluderer også indsovningsbesvær og afbrudt søvnmønster (inkluderer at vågne tidligt om morgenen).

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

4 Inkluderer anafylaktiske reaktioner og angioneurotisk ødem.

\* Se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.4 og pkt. 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Efter markedsføringen er der indberettet ikke-dødelige akutte og kroniske overdoseringer af atomoxetin givet alene. De mest almindelige symptomer ved akutte og kroniske overdoseringer er 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 (fx 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. 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 forsøg.

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 under¬støt-tende 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 BA 09. Psykoanaleptika, centraltvirkende sympatomimetika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**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 atomoxetin koncentrationen hos patienter med omfattende metabolisering og 0,1 % af atomoxetinkoncentrationen hos patienter med ringe metabolisering). N-desmethyl-atomoxetin 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 forsøg 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 forsøg med over 5.000 børn og unge med ADHD. Atomoxetin umiddelbare effekt i behandlingen af ADHD blev initialt fastslået i seks randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg af 6-9 ugers varighed. Tegn og symptomer på ADHD blev evalueret ved en sammenligning af den gennemsnitlige ændring fra forsøgenes start- til slutpunkt for atomoxetin- og placebobehandlede patienter. I hvert af de seks forsøg 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 forsøg med over 400 børn og unge, primært i Europa (ca. 3 måneders åben akut behandling efterfulgt af 9 måneders dobbeltblind, placebokontrolleret vedlige-holdelsesbehandling). 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 % versus 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.

*Forsøg med aktiv komparator*

I et randomiseret, dobbeltblindet, parallelt, 6 ugers pædiatrisk forsøg 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 nonrespondere.

Voksen population

Atomoxetin er blevet undersøgt i forsøg med over 4800 voksne som opfyldte DSM-IV diagnosekriterierne for ADHD. Den akutte behandlingseffekt af atomoxetin hos voksne blev påvist i seks randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg af ti til seksten ugers varighed. Tegn og symptomer på ADHD blev evalueret ved en sammenligning af middelændringen fra baseline til endepunkt for atomoxetin-behandlede og placebo-behandlede patienter. I hvert af de seks forsøg var atomoxetin statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere tegn og symptomer på ADHD (tabel X). I samtlige 6 akut-forsøg, 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 placebo-kontrollerede 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)** |
|  |  |  | **CAARS-Inv:SV eller AISRS**a | **CGI-S** | **AAQoL** |
| **Studie** | **Behandling** | **N** | **Gennemsnitlig ændring**  | **p-værdi**  | **Gennemsnitlig ændring** | **p-værdi**  | **Gennemsnitlig ændring** | **p-værdi**  |
| **Akut-studier** |  |  |  |  |  |  |  |
| LYAA | ATXPBO | 133134 | -9,5-6,0 | 0,006 | -0,8-0,4 | 0,011 | - | - |
| LYAO | ATXPBO | 124124 | -10,5-6,7 | 0,002 | -0,9-0,5 | 0,002 | - | - |
| LYBY | ATXPBO | 7275 | -13,6-8,3 | 0,007 | -1,0-0,7 | 0,048 | - | - |
| LYDQ | ATXPBO | 171158 | -8,7-5,6 | < 0,001 | -0,8-0,6 | 0,022 | 14,911,1 | 0,030 |
| LYDZ | ATXPBO | 192198 | -10,7-7,2 | < 0,001 | -1,1-0,7 | < 0,001 | 15,811,0 | 0,005 |
| LYEE | ATXPBO | 191195 | -14,3-8,8 | < 0,001 | -1,3-0,8 | < 0,001 | 12,838,20 | < 0,001 |
| **Langtidsstudier** |  |  |  |  |  |  |  |
| LYBV | ATXPBO | 185109 | -11,6-11,5 | 0,412 | -1,0-0,9 | 0,173 | 13,9011,18 | 0,045 |
| LYCU | ATXPBO | 214216 | -13,2-10,2 | 0,005 | -1,2-0,9 | 0,001 | 13,148,62 | 0,004 |
| LYCW | ATXPBO | 113120 | -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 = 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 (d.v.s. 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 atomoxetin-behandlede patienter konsekvent en statistisk signifikant højere respons-rate end placebo-behandlede 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** |  |  |  |  |  |  |
|  | ATXPBO | 640652 | 401 (62,7 %)283 (43,4 %) | < 0,001 | 841851 | 347 (41,3 %)215 (25,3 %) | < 0,001 |
| **Langtidsstudier datapuljea** |  |  |  |  |  |  |
|  | ATXPBO | 758611 | 482 (63,6 %)301 (49,3 %) | < 0,001 | 663557 | 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-forsøg undersøgtes patienter med ADHD og komorbid alkoholisme eller social angst, og i begge forsøg forbedredes ADHD symptomerne. I forsøget med komorbid alkoholisme var der ingen forskel på atomoxetin og placebo mht. adfærd relateret til brug af alkohol. I forsøget 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 dobbeltblind, placebo-kontrolleret behandling. Større andele af de atomoxetin-behandlede patienter sammenlignet med de placebo-behandlede patienter opfyldte kriterierne for vedligeholdelse af klinisk betydningsfuldt respons ved udgangen af de 6 måneder (64,3 % vs. 50,0 %, p = 0,001).

Atomoxetin-behandlede patienter oplevede en statistisk signifikant bedre vedligeholdelse af det generelle funktionsniveau sammenlignet med placebo-behandlede 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.

Farmakokinetiske studier har vist, at atomoxetin kapsler og oral opløsning er bioækvivalente.

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, inklusive 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 patientgrupper

Leverinsufficiens 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 svær leverinsufficiens (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 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data afslørede ingen særlige risici for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, carcinogenicitet eller 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 forsøg atomoxetin eksponeringer svarende til eller let højere end det, der blev opnået hos patienter med ringe CYP2D6 metabolisering ved den maksimale rekommanderede daglige dosis.

Der blev foretaget et forsøg 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 forsøg 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 kaninforsøg var dobbelttydig og relevansen for mennesker er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Majsstivelse, pregelatineret

Silica, kolloid vandfri

Dimeticon (350)

Kapselskal

*10 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Renset vand

*18 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Renset vand

*25 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Renset vand

*40 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Renset vand

*60 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Gul jernoxid (E172)

Renset vand

*80 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Renset vand

*100 mg*

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Renset vand

Print blæk (sort)

Shellac-45 % (20 % esterficeret) i ethanol

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tranparent PVC/PE/PCTFE-aluminiumsfolie blisterkort, i æske

PA/AL/PVC-Aluminiumsfolie blisterkort, i æske.

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 56 og 84 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 56781

18 mg: 56782

25 mg: 56783

40 mg: 56784

60 mg: 56785

80 mg: 56786

100 mg: 56787

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. maj 2022