

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atomoxetine Medical Valley 10 mg harde kapsler
Atomoxetine Medical Valley 18 mg harde kapsler
Atomoxetine Medical Valley 25 mg harde kapsler
Atomoxetine Medical Valley 40 mg harde kapsler
Atomoxetine Medical Valley 60 mg harde kapsler
Atomoxetine Medical Valley 80 mg harde kapsler
Atomoxetine Medical Valley 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg

Hver harde kapsel inneholder 10 mg atomoksetin som 11,43 mg atomoksetinhydroklorid.

18 mg

Hver harde kapsel inneholder 18 mg atomoksetin som 20,57 mg atomoksetinhydroklorid.

25 mg

Hver harde kapsel inneholder 25 mg atomoksetin som 28,57 mg atomoksetinhydroklorid.

40 mg

Hver harde kapsel inneholder 40 mg atomoksetin som 45,71 mg atomoksetinhydroklorid.

60 mg

Hver harde kapsel inneholder 60 mg atomoksetin som 68,57 mg atomoksetinhydroklorid.

80 mg

Hver harde kapsel inneholder 80 mg atomoksetin som 91,42 mg atomoksetinhydroklorid.

100 mg

Hver harde kapsel inneholder 100 mg atomoksetin som 114,28 mg atomoksetinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

10 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 3 (lengde $15,7 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig hvit topp merket '10' med svart blekk, og ugjennomsiktig hvit bunn merket 'mg' med svart blekk.

18 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 3 (lengde $15,7 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig dyp gul topp merket '18' med svart blekk, og ugjennomsiktig hvit bunn merket 'mg' med svart blekk.

25 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 3 (lengde $15,7 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig blå topp merket '25' med svart blekk, og ugjennomsiktig hvit bunn merket 'mg' med svart blekk.

40 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 3 (lengde $15,7 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig blå topp merket '40' med svart blekk, og ugjennomsiktig blå bunn merket 'mg' med svart blekk.

60 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 2 (lengde $17,6 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig blå topp merket '60' med svart blekk, og ugjennomsiktig dyp gul bunn merket 'mg' med svart blekk.

80 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 2 (lengde $17,6 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig brun topp merket '80' med svart blekk, og ugjennomsiktig hvit bunn merket 'mg' med svart blekk.

100 mg

Hvitt pulver i en hard gelatinkapsel størrelse nr. 1 (lengde $19,1 \pm 0,4$ mm), ugjennomsiktig brun topp merket '100' med svart blekk, og ugjennomsiktig brun bunn merket 'mg' med svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Hos voksne skal det bekreftes at symptomer på ADHD var tilstede i barndommen. Tredjeparts bekreftelse er ønskelig og behandling med Atomoxetine Medical Valley bør ikke startes når verifisering av ADHD-symptomer i barndommen er usikker. Diagnosen kan ikke stilles utelukkende på grunnlag av et eller flere symptomer på ADHD. Basert på klinisk vurdering, skal pasientene minimum ha ADHD av moderat alvorlighetsgrad indikert av minst moderat nedsatt funksjon i to eller flere situasjoner (f.eks. sosial, akademisk og/eller yrkesmessig funksjon), som påvirker flere aspekter av vedkommendes liv.

Tilleggsopplysninger for sikker bruk av legemidlet:

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Pediatrisk populasjon

Dosering i pediatrisk populasjon med kroppsvekt inntil 70 kg:

Behandling med Atomoxetine Medical Valley bør startes med ca. 0,5 mg/kg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose i henhold til klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er ca. 1,2 mg/kg/døgn (avhengig av pasientens vekt og tilgjengelige kapselstyrker). Det er ikke vist ytterligere effekt for doser høyere enn 1,2 mg/kg/døgn. Sikkerhet ved

enkeltdoser over 1,8 mg/kg/døgn og total døgndose over 1,8 mg/kg er ikke systematisk undersøkt. Det kan i noen tilfeller være hensiktsmessig å fortsette behandlingen inn i voksen alder.

Dosering i pediatrik populasjon med kroppsvekt over 70 kg:

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

Voksne:

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

Tilleggsopplysninger for sikker bruk av legemidlet:

Screening før behandling:

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

Monitorering under behandling:

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

Avslutning av behandling:

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

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

Spesielle pasientgrupper

Eldre:

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

Nedsatt leverfunksjon:

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

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Ca. 7 % av kaukasiere har en genotype som gir ikke-fungerende CYP2D6 enzym (kalt langsomme omsettere via CYP2D6). Pasienter med denne genotype har flere ganger høyere eksponering for atomoksetin sammenlignet med pasienter med fungerende enzym. Langsomme omsettere har derfor

høyere risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 og 5.2). For pasienter med den kjente genotypen langsomme omsettere, kan en lavere startdose og langsommere opptitrering vurderes.

Pediatrisk populasjon under 6 år:

Sikkerhet og effekt av Atomoxetine Medical Valley hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Atomoxetine Medical Valley skal derfor ikke brukes til barn under 6 år (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Atomoxetine Medical Valley kan administreres med eller uten mat.

Kapslene skal ikke åpnes. Innholdet i kapslene skal ikke tas ut og tas på noen annen måte.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Atomoksetin skal ikke brukes i kombinasjon med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere). Atomoksetin skal ikke brukes før det har gått minimum 2 uker etter seponering av MAO-hemmer. Behandling med MAO-hemmer skal ikke startes før det har gått 2 uker etter seponering av atomoksetin. Atomoksetin ble i kliniske studier forbundet med økt risiko for mydriasis og skal derfor ikke brukes til pasienter med trangvinkelglaukom.

Atomoksetin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler-Kardiovaskulære effekter). Alvorlige kardiovaskulære lidelser kan inkludere alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arterielle okklusive lidelser, angina, hemodynamisk signifikant kongenital hjertelidelse, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalo-patier (lidelser forårsaket av dysfunksjon i ionekanaler). Alvorlige cerebrovaskulære lidelser kan inkludere cerebral aneurisme eller slag.

Atomoksetin skal ikke brukes hos pasienter med feokromocytom eller hos pasienter med feokromocytom i anamnesen (Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler-Kardiovaskulære effekter).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selvmondsrelatert atferd

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

Plutselig død og pre-eksisterende hjerteabnormiteter:

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

Kardiovaskulære effekter

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

Kombinerte data fra ADHD kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier viser imidlertid at ca. 8-12 % av barn og ungdom, og 6-10 % av voksne erfarte mer uttalte endringer i hjerterefrekvens (20 slag per minutt eller mer) og blodtrykk (15 - 20 mm Hg eller mer). Analyser av data fra disse

kliniske studiene viser at ca. 15-26 % av barn og ungdom, og 27-32 % av voksne som erfarer slike endringer i blodtrykk og hjerterefrekvens under atomoksetinbehandling, hadde vedvarende eller progressiv økning. Vedvarende endringer i blodtrykk over lang tid kan potensielt føre til kliniske konsekvenser som myokardhypertrofi.

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

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

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

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

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

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

Cerebrovaskulære effekter

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

Hepatiske effekter

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

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom er rapportert etter samtidig bruk av atomoksetin og andre serotonerge legemidler (f.eks. serotonin-noradrenalinreopptakshemmere [SNRIer], selektive serotoninreopptakshemmere [SSRIer], andre SNRIer, triptaner, opioider og trisykliske og tetrasykliske antidepressiva). Hvis samtidig bruk av atomoksetin og et serotonergt legemiddel er nødvendig, er det viktig med rask gjenkjennelse av symptomene på serotonergt syndrom. Disse symptomene kan omfatte endret mental status, autonom ustabilitet, nevrologiske abnormiteter og/eller gastrointestinale symptomer. Ved mistanke om serotonergt syndrom bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene.

Psykotiske eller maniske symptomer

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

Muligheten for at Atomoxetine Medical Valley kan forårsake forverring av tidligere psykotiske eller maniske symptomer kan ikke utelukkes.

Aggressiv atferd, fiendtlighet eller emosjonell labilitet

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

Alvorlige tilfeller ble rapportert vedrørende pediatriske pasienter, inkludert rapporter om fysiske overgrep, eller truende atferd og tanker om å skade andre. Familier og omsorgspersoner til pediatriske pasienter som behandles med atomoksetin bør rådes til å varsle helsepersonell umiddelbart hvis det oppdages betydelige endringer i humør eller atferdsmønstre, spesielt etter behandlingsstart eller ved doseendring. Leger bør vurdere behovet for dosejustering eller seponering av behandlingen hos pasienter som opplever atferdsendringer.

Mulige allergiske reaksjoner

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

Okulær irritasjon

Kapslene er ikke ment å skulle åpnes. Atomoksetin virker irriterende på øyet. Dersom innholdet i kapslene skulle komme i kontakt med øyet, skyl straks med vann og kontakt helsepersonell. Hender og alle overflater som kan ha kommet i kontakt med kapselinnhold skal vaskes så raskt som mulig.

Krampeanfall

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

Vekst og utvikling

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

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

Nye tilfeller eller forverring av komorbid depresjon, angst og tics

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

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

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

Pediatrisk populasjon under 6 år

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

Annen terapeutisk bruk

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

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på atomoksetin

MAO-hemmere

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

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

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

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

Salbutamol (eller andre beta₂-agonister)

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

Det ble gjort motstridende funn med hensyn til denne interaksjonen. Systemisk administrert salbutamol (600 mikrog i.v. i løpet av 2 timer) i kombinasjon med atomoksetin (60 mg 2 ganger daglig i 5 dager) induserte økning i hjerterefrekvens og blodtrykk. Denne effekten var mest merkbar etter administrering av en kombinert oppstartdose med salbutamol og atomoksetin, men gikk tilbake mot utgangsverdier etter 8 timer. I en separat studie var imidlertid effekten på blodtrykket og hjerterefrekvensen av en standard inhalasjonsdose med salbutamol (200 mikrog) ikke økt ved samtidig administrering av atomoksetin (80 mg en gang daglig i 5 dager) over kort tid. Tilsvarende var hjerterefrekvensen etter flere inhalasjoner av salbutamol (800 mikrog) ikke forskjellig med eller uten atomoksetin. Denne studien inkluderte friske, asiatiske voksne som var raske omsettere av atomoksetin.

Hjerterefrekvens og blodtrykk bør overvåkes nøye. Dosejustering kan være nødvendig for enten atomoksetin eller salbutamol (eller andre beta₂-agonister) i tilfeller med betydelig økt hjerterefrekvens og blodtrykk ved samtidig administrasjon av disse legemidlene.

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

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

Blodtrykksenkende legemidler

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

Pressorstoffer eller legemidler som øker blodtrykket

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

Legemidler som påvirker noradrenalin

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

Serotoninerge legemidler

Atomoksetin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med serotonerge legemidler, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotoninnoradrenalinreopptaks-hemmere (SNRIs), opioider som tramadol og tetrasykliske eller trisykliske antidepressiva da risikoen for serotonergt syndrom, en mulig livstruende tilstand, er økt (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker gastrisk pH

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

Legemidler med høy plasmaproteinbinding

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Atomoksetin og/eller dets metabolitter utskilles i melk hos diegivende rotter. Det er ikke kjent om atomoksetin utskilles i morsmelk hos mennesker. Som følge av manglende data, bør atomoksetin ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Pediatrisk populasjon

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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

Bivirkningstabell

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

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert matlyst	Anoreksi (ingen matlyst)			
Psykiatriske lidelser		Irritabilitet, stemnings-svingninger, insomni ³ , agitasjon*, angst, depresjon og depressiv	Selvmonds-relaterte hendelser, aggressivitet, fiendtlighet, emosjonell labilitet*,		Bruksisme

		sinnsstemning*, tics*	psykose (inkludert hallusinasjoner)*		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, somnolens ²	Svimmelhet	Synkope, tremor, migrene, parestesi*, hypoestesi*, krampeanfll**		
Øyesykdommer		Mydriasis	Tåkesyn		
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, sinustakykardi. Forlenget QT-intervall**		
Karsykdommer				Raynauds fenomen	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné (se pkt. 4.4)		
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerter ¹ , oppkast, kvalme	Konstipasjon, dyspepsi			
Sykdommer i lever og galleveier			Forhøyet bilirubin*	Unormale/økte leverfunksjonstester, gulsott, hepatitt, leverskade, akutt leversvikt*	
Hud- og underhudssykdommer		Dermatitt, kløe, utslett	Hyperhidrose, allergiske reaksjoner		
Sykdommer i nyre og urinveier				Problemer med start av vannlating, urinretensjon	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Priapisme, genitalsmerter hos menn	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, letargi, brystmerter (se pkt. 4.4)	Asteni		
Undersøkelser	Forhøyet blodtrykk ⁴ , økt hjerterefrekvens ⁴	Vektreduksjon			

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

² Inkluderer også sedasjon.

³ Inkluderer innsovningsvansker, nattlige oppvåkninger og for tidlig morgenoppvåkning.

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

* Se pkt. 4.4

** Se pkt. 4.4 og 4.5

Langsomme omsettere (poor metabolizers, PM) via CYP2D6

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

Voksne:

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

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

Bivirkningstabell

Frekvensangivelse: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

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

		takykardi	QT-intervall**	
Karsykdommer		Flushing, hetetokter	Kalde ekstremiteter	Raynauds fenomen
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet, kvalme	Abdominal smerter ¹ , konstipasjon, dyspepsi, flatulens, oppkast		
Sykdommer i lever og galleveier				Unormale/økte leverfunksjonstester, gulsott, hepatitt, leverskade, akutt leversvikt, forhøyet bilirubin*
Hud- og underhudssykdommer		Dermatitt, hyperhidrose, utslett	Allergiske reaksjoner ⁴ , kløe, urticaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelspasmer	
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, pollakisuri, problemer med start av vannlating, urinretensjon	Plutselig vannlatingstrang	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré, ejakulasjonslidelser, erektil dysfunksjon, prostatitt, genitalsmerter hos menn	Ejakulasjonssvikt, uregelmessig menstruasjon, abnormal orgasme	Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, fatigue, letargi, kuldegysninger, uro, irritabilitet, tørste	Kuldefølelse, brystmerter (se pkt. 4.4)	
Undersøkelser	Forhøyet blodtrykk ³ , økt hjerterefrekvens ³	Vektreduksjon		

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

² Inkluderer innsovningsvansker, nattlige oppvåkninger og for tidlig morgenoppvåkning.

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

⁴ Inkluderer anafylaktiske reaksjoner og angionevrotisk ødem.

* Se pkt. 4.4

** Se pkt. 4.4 og 4.5

Langsomme omsettere (poor metabolizers, PM) via CYP2D6

Følgende bivirkninger forekom hos minst 2 % av langsomme omsettere via CYP2D6 pasienter og var statistisk signifikant mer hyppig hos disse pasientene som var langsomme omsettere, sammenlignet med pasienter som var raske omsettere (extensive metabolizers, EM) via CYP2D6: Tåkesyn (3,9 %

hos PMs, 1,3 % hos EMs), munntørhet (34,5 % hos PMs, 17,4 % hos EMs), forstoppelse (11,3 % hos PMs, 6,7 % hos EMs), uro (4,9 % hos PMs, 1,9 % hos EMs), redusert appetitt (23,2 % hos PMs, 14,7 % hos EMs), skjelving (5,4 % hos PMs, 1,2 % hos EMs), søvnløshet (19,2 % hos PMs, 11,3 % hos EMs), søvnforstyrrelse (6,9 % hos PMs, 3,4 % hos EMs), nattlige oppvåkninger (5,4 % hos PMs, 2,7 % hos EMs), for tidlig oppvåkning (3 % hos PMs, 0,9 % hos EMs), urinretensjon (5,9 % hos PMs, 1,2 % hos EMs), erektil dysfunksjon (20,9 % hos PMs, 8,9 % hos EMs), ejakulasjonsforstyrrelse (6,1 % hos PMs, 2,2 % hos EMs), hyperhidrose (14,8 % hos PMs, 6,8 % hos EMs), perifer kulde (3 % hos PMs, 0,5 % av EMs).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer:

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

Det er begrenset erfaring med atomoksetinoverdosering fra kliniske studier.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, sentralt virkende sympatomimetika.
ATC-kode: N06B A09

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Atomoksetin er en svært selektiv og potent hemmer av presynaptisk noradrenalin-transportprotein som er den antatte virkningsmekanismen; uten direkte påvirkning på serotonin- eller dopamintransportproteiner. Atomoksetin har minimal affinitet til andre noradrenerge reseptorer eller andre nevrotransmitter-transportproteiner eller -reseptorer. Atomoksetin har to oksidative hovedmetabolitter: 4-hydroksyatomoksetin og N-desmetylatomoksetin. 4-hydroksyatomoksetin er ekvipotent med atomoksetin som hemmer av noradrenalin-transportprotein, men til forskjell fra atomoksetin har den noe hemmende effekt på serotonin-transportproteinet. Mulig effekt på dette transportproteinet er sannsynligvis minimal ettersom 4-hydroksyatomoksetin hovedsakelig metaboliseres slik at det sirkulerer i plasma med mye lavere konsentrasjoner (1 % av atomoksetinkonsentrasjon hos raske omsettere (EM) og 0,1 % av atomoksetinkonsentrasjon hos langsomme omsettere (PM)). N-desmetylatomoksetin har betydelig lavere farmakologisk aktivitet, sammenlignet med atomoksetin. Det sirkulerer i plasma med lavere konsentrasjoner enn

modersubstansen hos raske omsettere, og i sammenlignbare konsentrasjoner hos langsomme omsettere ved steady state.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Pediatrik populasjon

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

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

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

Aktiv komparator studier

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

Voksen populasjon

Atomoksetin er undersøkt i studier hos over 4800 voksne som oppfylte DSM-IV diagnostiske kriterier for ADHD. Den akutte behandlingseffekten av atomoksetin hos voksne ble etablert i seks randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier av 10-16 ukers varighet. Tegn og symptomer på ADHD ble vurdert ved sammenligning av gjennomsnittlig endring fra baseline til endepunkt for pasienter behandlet med atomoksetin og pasienter som fikk placebo. I hver av de seks studiene var atomoksetin statistisk signifikant bedre enn placebo til å redusere tegn og symptomer på ADHD (se tabell X). Atomoksetinbehandlede pasienter hadde statistisk signifikant større forbedringer i "clinical global impression of severity" (CGI-S) ved endepunktet, sammenlignet med placebobehandlede pasienter i alle de seks akuttstudiene. Forbedring av ADHD-relatert funksjon var statistisk signifikant større i de tre akutte studiene hvor dette ble vurdert (se tabell X). Langtidseffekten ble bekreftet i to placebokontrollerte studier med varighet på seks måneder, men ble ikke bekreftet i en tredje (se tabell X).

Tabell X Gjennomsnittlige endringer i effektmål for placebokontrollerte studier

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

Forkortelser: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score, AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score, ATX = atomoksetin; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, LOCF = last observation carried forward, PBO = placebo. ^a ADHD symptomskalaer, resultater som er vist fra LYBY studien er basert på AISRS, og resultatene fra alle de andre er basert på CAARS-Inv:SV.

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

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

Tabell Y Antall (n) og prosentvis andel av pasienter som oppfylte responskriteriet, i samlede placebo-kontrollerte studier

placebo-kontrollerte studier						
	Respons definert som forbedring på minst ett poeng på CGI-S			Respons definert som 40 % forbedring av CAARS-Inv:SV ved endepunktet		
Gruppe Behandling	n	n (%)	p-verdi	n	n (%)	p-verdi
Samlede akutte studier ^a						
ATX	640	401 (62,7 %)	<0.001	841	347 (41,3 %)	<0,001
PBO	652	283 (43,4 %)		851	215 (25,3 %)	
Samlede langtidsstudier ^a						

ATX	758	482 (63,6 %)	<0.001	663	292 (44,0 %)	<0,001
PBO	611	301 (49,3 %)		557	175 (31,4 %)	

^a Inkluderer alle studier i tabell X unntatt: Akutt CGI-S responsanalyse ekskluderer to studier hos pasienter med komorbide tilstander (LYBY, LYDQ); Akutt CAARS responsanalyse ekskluderer én studie hvor CAARS ikke ble brukt (LYBY).

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

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

QT/QTc studie

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til atomoksetin hos barn og ungdom er tilsvarende den for voksne. Farmakokinetikken til atomoksetin er ikke undersøkt hos barn under 6 år.

Farmakokinetiske studier viser at atomoksetin kapsler og oral oppløsning er bioekvivalente.

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Atomoksetin metaboliseres primært via cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Pasienter med redusert aktivitet i denne metaboliseringsveien (PM) utgjør ca. 7 % av den kaukasiske befolkning og har høyere plasmakonsentrasjon av atomoksetin, sammenlignet med de med normal aktivitet (EM). For PM er atomoksetin AUC ca. 10 ganger, og C_{ss} maks. ca. 5 ganger større enn for EM. Hovedmetabolitt er 4-hydroksyatomoksetin som raskt glukuronideres. 4-Hydroksyatomoksetin er ekvipotent med atomoksetin, men sirkulerer i plasma i mye lavere konsentrasjoner. Selv om 4-hydroksyatomoksetin primært dannes via CYP2D6, kan 4-hydroksyatomoksetin, hos individer som mangler CYP2D6-aktivitet, dannes via ulike andre cytokrom P450-enzymmer, men ved lavere hastighet. Atomoksetin hemmer eller induserer ikke CYP2D6 i terapeutiske doser. Cytokrom P450-enzymmer: Atomoksetin førte ikke til klinisk signifikant inhibisjon eller induksjon av cytokrom P450-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 og CYP2C9.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke linearitet:

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

Spesielle pasientgrupper

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Som følge av dosebegrensning pga. klinisk (eller ekstrem farmakologisk) respons hos forsøksdyr, kombinert med metabolske ulikheter mellom arter, ga maks. tolererte doser hos dyr i prekliniske studier eksponering tilsvarende, eller noe høyere eksponering, som hos CYP2D6 PM ved maks. anbefalt daglig dose.

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

Drektige kaniner ble behandlet via sonde med atomoksetin opptil 100 mg/kg/døgn gjennom organogenesen. Ved denne dosen ble det i en av tre studier observert reduksjon i antall levende fostre, økning av tidlig resorpsjon, mindre økninger i insidens av atypisk carotisarterie og manglende subclaviaearterie. Disse funnene ble gjort ved doser som gav svak maternal toksisitet. Insidensen av disse funnene ligger innenfor historiske kontrollverdier. Nivå for ingen effekt for disse funnene var 30 mg/kg/døgn. Eksponeringen (AUC) for fritt atomoksetin ved 100 mg/kg/døgn hos kaniner var ca. 3,3 ganger eksponering i menneske hos raske omsettere via CYP2D6 og 0,4 ganger eksponering hos langsomme omsettere via CYP2D6 ved maksimum døgndose på 1,4 mg/kg. I en av tre kaninstudier var funnene ikke entydige og betydningen for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Pregelatinisert maisstivelse
Kolloidale vannfri silika
Dimetikon (350)

Kapselskall

Atomoxetine Medical Valley 10 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Renset vann

Atomoxetine Medical Valley 18 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Renset vann

Atomoxetine Medical Valley 25 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Indigokarmin (E 132)

Renset vann

Atomoxetine Medical Valley 40 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Indigokarmin (E 132)

Renset vann

Atomoxetine Medical Valley 60 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Indigokarmin (E 132)

Gult jernoksid (E 172)

Renset vann

Atomoxetine Medical Valley 80 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

Renset vann

Atomoxetine Medical Valley 100 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat (E 487)

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

Renset vann

Blekk (svart)

Skjellakk, glans 45 % (20 % esterifisert) i etanol

Svart jernoksid (E 172)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pappeske med gjennomsiktige PVC/PE/PCTFE-blistere med aluminiumsfolie eller PA/AL/PVC-blistere med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:

7, 14, 28, 30 og 56 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 21-14450
18 mg: 21-14451
25 mg: 21-14452
40 mg: 21-14453
60 mg: 21-14454
80 mg: 21-14455
100 mg: 21-14456

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. mai 2022

Dato for siste fornyelse: 06.05.2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.10.2024