

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atomoxetine Accord 10 mg kovat kapselit,
Atomoxetine Accord 18 mg kovat kapselit,
Atomoxetine Accord 25 mg kovat kapselit,
Atomoxetine Accord 40 mg kovat kapselit,
Atomoxetine Accord 60 mg kovat kapselit,
Atomoxetine Accord 80 mg kovat kapselit,
Atomoxetine Accord 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atomoxetine Accord 10 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 10 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Accord 18 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 18 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Accord 25 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 25 mg atomoksetiinia

Atomoxetine Accord 40 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 40 mg atomoksetiinia

Atomoxetine Accord 60 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 60 mg atomoksetiinia

Atomoxetine Accord 80 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 80 mg atomoksetiinia

Atomoxetine Accord 100 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 100 mg atomoksetiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Atomoxetine Accord 10 mg kovat kapselit
Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 3 (pituus $15,7 \pm 0,4$ mm), valkoinen läpikuultamaton yläosa, johon on painovärillä merkitty '10' ja läpikuultamaton valkoinen alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

Atomoxetine Accord 18 mg kapselit
Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 3 (pituus $15,7 \pm 0,4$ mm), läpikuultamaton kirkkaan keltainen yläosa, johon on painovärillä merkitty '18' ja läpikuultamaton valkoinen alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

Atomoxetine Accord 25 mg kapselit

Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 3 (pituus $15,7 \pm 0,4$ mm), läpikuultamaton sininen yläosa, johon on painovärillä merkitty '25' ja läpikuultamaton valkoinen alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

Atomoxetine Accord 40 mg kovat kapselit

Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 3 (pituus $15,7 \pm 0,4$ mm), läpikuultamaton sininen yläosa, johon on painovärillä merkitty '40' ja läpikuultamaton sininen alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

Atomoxetine Accord 60 mg kovat kapselit

Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 2 (pituus $17,6 \pm 0,4$ mm), läpikuultamaton sininen yläosa, johon on painovärillä merkitty '60' ja läpikuultamaton kirkkaan keltainen alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

Atomoxetine Accord 80 mg kovat kapselit

Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 2 (pituus $17,6 \pm 0,4$ mm), läpikuultamaton ruskea yläosa, johon on painovärillä merkitty '80' ja läpikuultamaton valkoinen alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

Atomoxetine Accord 100 mg kovat kapselit

Valkoinen jauhe kovassa liivatekapselissa, jonka koko 1 (pituus $19,1 \pm 0,4$ mm), läpikuultamaton ruskea yläosa, johon on painovärillä merkitty '100' ja läpikuultamaton ruskea alaosa, johon on painovärillä merkitty 'mg'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atomoxetine Accord on tarkoitettu tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) hoitoon vähintään 6-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille osana potilaan kattavaa hoito-ohjelmaa. Hoidon saa aloittaa ADHD-oireyhtymän hoitoon perehtynyt lääkäri, kuten lastenlääkäri, lasten- tai nuorisopsykiatri tai psykiatri. Diagnoosi tulee tehdä käytössä olevien DSM-kriteerien tai ICD-luokituksen perusteella.

Aikuisilla on varmistettava, että ADHD-oireita on ilmennyt lapsuusiässä. Kolmannen osapuolen vahvistus on suotavaa, eikä Atomoxetine Accordia pidä aloittaa, jos lapsuusiän ADHD-oireista ei ole varmuutta. Diagnoosia ei voi tehdä vain yhden tai useamman ADHD-oireen perusteella, vaan siihen pitää kuulua vähintään kahdella elämän alueella ilmenevää, merkittävää toimintakyvyn heikkenemistä (esim. sosiaalisissa, opintoihin ja/tai ammattiin liittyvissä toiminnoissa), joka vaikuttaa potilaan jokapäiväisessä elämässä useaan osa-alueeseen.

Lisätietoja valmisteen turvallista käyttöä varten: Kattava hoito-ohjelma sisältää tyypillisesti psykologisia, opetuksellisia ja sosiaalisia toimia, joiden avulla potilaan käyttäytymistä pyritään vakauttamaan, kun häiriöön liittyy oireita kuten pitkään jatkunut häiriö tarkkaavuuden ylläpitämisessä, häiriöherkkyys, epävakaa tunne-elämä, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, vähäiset neurologiset löydökset ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia saattaa ilmetä.

Lääkehoito ei ole tarpeen kaikille tätä oireyhtymää sairastaville potilaille ja lääkkeen käyttöä koskeva päätös tulee tehdä vasta, kun potilaan oireiden ja toimintakyvyn heikentymisen vaikeusaste suhteessa potilaan ikään ja oireiden kestoon on arvioitu huolellisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atomoxetine Accord voidaan ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin. Potilaat, joilla Atomoxetine Accordin kliininen vaste ei ole tyydyttävä kerran vuorokaudessa otettuna (siedettävyyden [esim.

pahoinvointi tai uneliaisuus] tai tehon vuoksi), saattavat hyötyä lääkkeen ottamisesta kahtena samansuuruisena annoksena aamulla ja myöhään iltapäivällä tai alkuillasta.

Pediatriset potilaat

Annos enintään 70 kg painaville pediatrisille potilaille

Atomoxetine Accord -hoito tulee aloittaa noin 0,5 mg/kg kokonaisvuorokausiannoksella.

Aloituserannoksella tulee jatkaa vähintään 7 vuorokautta ennen kuin annosta nostetaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on noin 1,2 mg/kg/vrk (potilaan painosta ja saatavana olevista atomoksetiinin vahvuuksista riippuen). Yli 1,2 mg/kg/vrk annoksilla ei ole osoitettu lisähyötyä. Yli 1,8 mg/kg/vrk kerta-annosten ja yli 1,8 mg/kg kokonaisvuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti. Joillekin potilaille aikuisuuteen jatkuva hoito voi olla tarkoituksenmukaista.

Annos yli 70 kg painaville pediatrisille potilaille

Atomoxetine Accord -hoito tulee aloittaa noin 40 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella.

Aloituserannoksella tulee jatkaa vähintään 7 vuorokautta ennen kuin annosta nostetaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on 80 mg. Yli 80 mg:n annoksilla ei ole osoitettu lisähyötyä. Suurin suositeltu kokonaisvuorokausiannos on 100 mg. Yli 120 mg:n kerta-annosten ja yli 150 mg:n kokonaisvuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti.

Aikuiset:

Atomoxetine Accord -hoito aloitetaan 40 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella. Aloitusannoksella jatketaan vähintään 7 vuorokautta ennen kuin annosta nostetaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on 80-100 mg vuorokaudessa. Suurin suositeltu kokonaisvuorokausiannos on 100 mg. Yli 120 mg:n kerta-annosten ja yli 150 mg:n kokonaisvuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti.

Lisätietoja tämän valmisteen turvallista käyttöä varten

Ennen hoidon aloitusta:

Ennen lääkityksen aloittamista on tarpeellista selvittää potilaan sairaushistoria ja arvioida lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila, mukaan lukien verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jatkuva seuranta:

Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti. Verenpaine ja sydämen syke kirjataan jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein. Lasten seurantaan suositellaan käyrästön käyttöä. Aikuisen seurannassa noudatetaan nykyisiä kohonneen verenpaineen hoitosuosituksia (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Atomoxetine Accord -hoito on tarkoitettu käytettäväksi toistaiseksi. Hoidon jatkamistarpeen arviointi pitää tehdä, jos hoito on jatkunut yli vuoden ja erityisesti, jos potilas on saanut stabiilin ja tyydyttävän vasteen hoidosta.

Hoidon lopettaminen:

Tutkimuksissa atomoksetiinia saaneilla potilailla ei ole todettu erityisiä vieroitusoireita liittyen lääkkeen keskeyttämiseen. Jos potilaalle ilmaantuu merkittäviä haittavaikutuksia, atomoksetiinin voi lopettaa välittömästi; muutoin lääke voidaan lopettaa asteittain sopivan ajan kuluessa.

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat:

Atomoksetiinin käyttöä yli 65-vuotiaille ei ole systemaattisesti arvioitu.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), aloitus- ja ylläpitoannos tulee pienentää 50 %:iin tavallisesta annoksesta. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), aloitus- ja ylläpitoannos tulee pienentää 25 %:iin tavallisesta annoksesta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, systeeminen atomoksetiinialtistus oli noin 65 % suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä, mutta eroja ei ollut, kun altistus korjattiin mg/kg-annoksen suhteen. Siten Atomoxetine Accord -valmistetta voidaan antaa tavallisina annoksina ADHD-potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai lievempi munuaisten vajaatoiminta. Atomoksetiini voi pahentaa hypertensiota potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Noin 7 %:lla valkoisista on genotyyppi, jossa CYP2D6-entsyymi ei toimi (ns. hitaat CYP2D6-metaboloijat). Tämän genotyypin omaavien potilaiden altistus atomoksetiinille on moninkertainen verrattuna potilaisiin, joilla tämä entsyymi toimii normaalisti. Hitailta metaboloijilla on näin ollen suurentunut riski saada haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Jos potilaan tiedetään olevan hidas metaboloija, voidaan harkita pienempää aloitusannosta ja hitaampaa annoksen suurentamista.

Alle 6-vuotiaat pediatriiset potilaat:

Atomoxetine Accord -hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaille lapsille ei tiedetä. Siksi Atomoxetine Accord -valmistetta ei tulisi käyttää alle 6-vuotiailla lapsilla.

Antotapa

Suun kautta.

Atomoxetine Accord voidaan ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Kapseleita ei tule avata eikä kapselien sisältöä saa tyhjentää tai ottaa ulos (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Atomoksetiinia ei saa käyttää yhdessä monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjät) kanssa. Atomoksetiinia ei tule käyttää vähintään 2 viikkoon MAO:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen. MAO:n estäjähoitoa ei tule aloittaa 2 viikkoon atomoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen. Ahdaskulmaglaukoomapotilaiden ei pidä käyttää atomoksetiinia, sillä kliinisissä tutkimuksissa atomoksetiinin käyttöön liittyi suurentunut mydriaasin ilmaantuvuus.

Atomoksetiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea sydänverisuonitauti tai aivoverenkierron häiriö (ks. kohta 4.4 – Sydän- ja verisuonivaikutukset). Vaikeisiin sydän- ja verisuonitauteihin kuuluvat vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisurintakipu, hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet. Vaikea aivoverenkierron häiriö voi olla esim. aivovaltimon aneurysma tai aivoinfarkti.

Atomoksetiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on tai on ollut feokromosytooma (ks. kohta 4.4 – Sydän- ja verisuonivaikutukset).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoinen käyttäytyminen

Atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia). Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoista käyttäytymistä ilmeni melko harvoin, mutta sitä havaittiin useammin atomoksetiinia saaneilla lapsilla ja nuorilla

verrattuna plaseboryhmään, jossa tätä haittatapahtumaa ei ilmoitettu. Aikuisilla tehdyissä kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoisen käyttäytymisen esiintyvyydessä ei ollut eroja atomoksetiinin ja plasebon välillä. ADHD-potilaita tulisi tarkkailla huolellisesti itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien ja oireiden ilmaantumisesta tai pahenemisesta.

Äkillinen kuolema ja anamneesissa sydänvika

Äkkikuolemaa on ilmoitettu potilailla, joilla on ollut rakenteellinen sydänvika ja jotka ottivat normaaliannoksia atomoksetiinia. Joihinkin vakaviin rakenteellisiin sydänvikoihin sinällensä liittyy suurentunut äkkikuoleman riski. Kardiologin konsultaatio sekä varovaisuus ovat tarpeen käytettäessä atomoksetiinia potilaille, joilla on vakava rakenteellinen sydänvika.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Atomoksetiini voi vaikuttaa sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen. Suurimmalla osalla atomoksetiinia saavista potilaista esiintyy vähäistä sydämen sykkeen (keskimäärin < 10 lyöntiä/min) ja/tai verenpaineen nousua (keskimäärin < 5 mmHg) (ks. kohta 4.8).

Yhdistetyt tiedot kontrolloiduista ja kontrolloimattomista kliinisistä ADHD-tutkimuksista kuitenkin osoittivat, että suunnilleen 8-12 %:lla lapsista ja nuorista ja 6-10 %:lla aikuispotilaista ilmeni merkittävää sydämen sykkeen (20 lyöntiä/min tai enemmän) ja verenpaineen (15-20 mmHg tai enemmän) nousua. Näiden tutkimustulosten analyysi osoitti, että noin 15-26 %:lla lapsista ja nuorista ja 27-32 %:lla aikuisista, joiden verenpaine ja syke nousivat atomoksetiini-hoidon aikana, verenpaine ja syke olivat jatkuvasti tai enenevästi koholla. Pitkään jatkuvilla muutoksilla verenpaineessa saattaa olla kliinisiä seurauksia kuten sydänlihaksen hypertrofia.

Edellä mainittujen löydösten vuoksi atomoksetiinihoitoa harkittaessa on selvitettävä huolellisesti potilaan sairaushistoria ja tehtävä lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden varalta. Jos aluksi saatavat löydökset viittaavat aiempaan tai nykyiseen sydänsairauteen, myös kardiologin on arvioitava sydämen toiminta.

Suosittelaa, että sydämen syke ja verenpaine mitataan ja kirjataan ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein. Seurannan avulla voidaan havaita mahdolliset kliinisesti merkitsevät muutokset. Pediatristen potilaiden seurantaan suositellaan käyrästön käyttöä. Aikuisten kohdalla noudatetaan nykyisiä kohonneen verenpaineen hoitosuosituksia.

Atomoksetiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden perussairaus voisi pahentua verenpaineen tai sykkeen nousun seurauksena, kuten potilailla joilla on verenpainetauti, takykardia, sydän- ja verenkiertojärjestelmän tai aivoverisuonten sairaus.

Potilaat, joille kehittyy atomoksetiinihoidon aikana oireita, kuten sydämentykytys, rasiinukseen liittyvä rintakipu, selittämätön pyörtyminen, dyspnea tai muita sydänsairauteen viittavia oireita, on lähetettävä pikaisesti sydäntautilääkäriin arvioitaviksi.

Lisäksi atomoksetiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen pitkä QT-oireyhtymä tai suvussa pitkä QT-oireyhtymää (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Koska myös ortostaattista hypotensiota on ilmoitettu, atomoksetiinia on käytettävä varoen, jos potilaalla on jokin mahdollisesti hypotensiolle tai äkillisille sydämen sykkeen tai verenpaineen vaihteluille altistava tila.

Vaikutukset aivoverenkiertoon

Jos potilaalla on muita aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöitä (kuten aiempi sydän- ja verisuonitauti, käytössä oleva verenpainetta kohottava lääke), hänet on arvioitava neurologisten oireiden ja löydösten suhteen atomoksetiinihoidon aloittamisen jälkeen jokaisella vastaanottokäynnillä.

Vaikutukset maksaan

Spontaanisti on ilmoitettu hyvin harvoin maksavaurioita, jotka ilmenevät kohonneina maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvoina, ja näihin liittyvänä keltaisuutena. Hyvin harvoin on myös ilmoitettu vaikeita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta. Atomoxetine Accord -hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy keltaisuutta tai laboratoriotutkimuksien perusteella maksavaurio, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen.

Psykoottiset tai maaniset oireet

Atomoksetiini normaaliannoksina voi aiheuttaa potilaille hoidon aikana ilmeneviä psykoottisia tai maanisia oireita, kuten hallusinaatioita, harhaluuloista ajattelua, maniaa tai kiihtyneisyyttä ilman aikaisempaa psykoottista sairautta tai maniaa. Jos tällaisia oireita ilmenee, atomoksetiinin mahdollinen syy-yhteys tulee arvioida ja lääkityksen lopettamista tulee harkita. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että Atomoxetine Accord voi aiheuttaa olemassa olevien psykoottisten tai maanisten oireiden pahenemista.

Aggressiivinen käyttäytyminen, vihamielisyys ja emotionaalinen epävakaisuus

Vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, uhmakasta käyttäytymistä ja suuttumista) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin atomoksetiinia saaneilla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla kuin plaseboa saaneilla. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin emotionaalista epävakautta useammin atomoksetiinia saaneilla lapsilla kuin plaseboa saaneilla lapsilla. Potilaita tulisi seurata tarkasti hyökkävään käyttäytymisen, vihamielisyyden sekä emotionaalisen epävakaisuuden ilmaantumisen tai voimistumisen varalta.

Mahdolliset allergiatapahtumat

Vaikkakin melko harvinaista, allergisia reaktioita kuten anafylaksia, ihottumaa, angioneuroottista edeemaa ja urtikariaa on ilmoitettu atomoksetiinia saaneilla potilailla.

Silmä-ärsytys

Kapselit eivät ole tarkoitettu avattaviksi. Atomoksetiini on silmiä ärsyttävä aine. Jos kapselin sisältö joutuu kosketuksiin silmän kanssa, silmä huuhdotaan välittömästi vedellä ja kysytään terveydenhoidon ammattilaisen neuvoa. Kätet ja lääkkeen kanssa mahdollisesti kosketuksiin joutuneet pinnat pestään mahdollisimman pian.

Epileptiformiset kohtaukset

Atomoksetiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptiformisia kohtauksia, ja siksi sen käyttöön otossa tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on esiintynyt epileptiformisia kohtauksia. Jos potilaalla ilmenee epileptiformisia kohtauksia tai jos epileptiformisten kohtauksien esiintyvyys kasvaa eikä siihen tunnusteta mitään muuta syytä, atomoksetiinin käytön lopettamista tulee harkita.

Kasvu ja kehitys

Lasten ja nuorten kasvua ja kehitystä tulee seurata atomoksetiinihoidon aikana. Pitkäaikaishoitoa tarvitsevia potilaita tulee seurata ja lääkeannoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos lapsen tai nuoren pituuskasvu tai painonnousu ei ole tyydyttävää. Kliinisten tietojen perusteella ei ole viitteitä siitä, että atomoksetiini vaikuttaisi haitallisesti kognitioon tai sukupuoliseen kypsymiseen, mutta tietoja lääkkeen pitkäaikaisesta käytöstä on rajallisesti. Siksi lääkettä pitkään tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin.

Samanaikaisen sairauden, kuten masennuksen, ahdistuneisuuden tai nykimishäiriön, puhkeaminen tai pahentuminen

Pediatrialle potilaille tehdyssä kontrolloidussa ADHD-tutkimuksessa, jossa potilailla oli lisäksi samanaikaisia pitkäaikaisia motorisia nykimishäiriöitä tai Touretten oireyhtymä, atomoksetiinia saaneiden potilaiden nykimishäiriö ei pahentunut verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilailla oli ADHD:n lisäksi vaikea masennus, atomoksetiinia saaneiden potilaiden masennus ei pahentunut verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Yhdessä pediatrialla potilailla ja yhdessä aikuisilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa

potilailla oli ADHD:n lisäksi ahdistuneisuushäiriö, atomoksetiinia saaneiden potilaiden ahdistuneisuus ei pahentunut verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin.

Kauppaantulon jälkeen atomoksetiinia saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin ahdistuneisuutta ja masennusta tai masentunutta mielialaa ja hyvin harvoin nykimishäiriötä (ks. kohta 4.8).

Atomoksetiinilääkitystä saavia ADHD-potilaita pitää tarkkailla ahdistuneisuuden, masennusoireiden, masennuksen ja nykimishäiriön ilmenemisen tai oireiden voimistumisen varalta.

Muu terapeuttinen käyttö

Atomoksetiinia ei ole tarkoitettu vaikeiden masennusjaksojen ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon, sillä ilman ADHD:ta näissä sairauksissa aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lääkellä ei saatu eroa plaseboon nähden (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset atomoksetiiniin

MAO:n estäjät

Atomoksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

CYP2D6:n estäjät (SSRI-lääkkeet (esim. fluoksetiini, paroksetiinia), kinidiini, terbinafiini):

Potilailla, jotka saavat em. lääkkeitä, atomoksetiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) voi olla 6-8 -kertainen ja vakaan tilan huippupitoisuus ($C_{ss\ max}$) noin 3-4 -kertainen, koska atomoksetiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6-reitin kautta. Atomoksetiiniannoksen hitaampi titraus ja pienempi lopullinen annos voivat olla tarpeen potilailla, jotka jo käyttävät CYP2D6:n estäjiä. Jos atomoksetiiniannoksen sopivalle tasolle titraamisen jälkeen potilaalle määrätään tai lopetetaan CYP2D6-inhibiittori, potilaan kliininen vaste atomoksetiinille sekä sen siedettävyyden tulee arvioida uudelleen ja tarvittaessa säätää potilaan annos.

Kun atomoksetiinia käytetään samaan aikaan voimakkaiden sytokromi P450-entsyymi inhibiittorien (muiden kuin CYP2D6-inhibiittorien) kanssa, varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia, koska ei tiedetä *in vivo* atomoksetiinin kliinisesti merkityksellisen altistuksen suurenemisen vaaroja.

Salbutamoli (tai muu beeta-2-agonisti):

Atomoksetiinia tulee antaa varoen potilaille, jotka saavat suurina annoksina salbutamolia (tai muita beeta-2-agonisteja) sumuttimen kautta tai systeemisesti (suun kautta tai laskimoon), koska salbutamolien vaikutus sydän- ja verenkiertojärjestelmään saattaa voimistua.

Löydökset tämän yhteisvaikutuksen suhteen ovat ristiriitaisia. Systeemisesti annettu salbutamoli (600 mikrog laskimoon yli 2 tunnin aikana) samanaikaisesti annetun atomoksetiinin kanssa (60 mg x 2 viiden päivän ajan) aiheutti sykkeen ja verenpaineen nousua. Tämä vaikutus näkyi eniten salbutamolien ja atomoksetiinin ensimmäisen samanaikaisen annon jälkeen, mutta nämä vaikutukset palautuivat lähelle lähtötasoa 8 tunnin kuluttua. Kuitenkin tutkimuksessa terveillä aasialaisilla aikuisilla, jotka olivat nopeita atomoksetiinin metaboloijia, tavallisen inhaloitavan salbutamoliannoksen (200 mikrog) vaikutukset verenpaineeseen ja sykkeeseen eivät olleet kliinisesti merkitseviä verrattuna laskimoannosteluun, eivät silloinkaan kun atomoksetiinia annettiin lyhyen aikaa samanaikaisesti (80 mg x 1 viiden päivän ajan). Useiden salbutamoli-inhalaatioiden (800 mikrog) jälkeen syke pysyi samana riippumatta siitä, annettiinko atomoksetiinia vai ei.

Sykkeeseen ja verenpaineeseen nousun seurantaan on kiinnitettävä huomiota. Joko atomoksetiinin tai salbutamolien (tai muun beeta-2-agonistin) annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos sykkeessä tai verenpaineessa tapahtuu merkitsevää nousua näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

On mahdollista, että pitkän QT-oireyhtymän riski suurenee, kun atomoksetiinia annetaan yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (esim. neuroleptit, luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet, moksifloksasiini, erytromysiini, metadoni, meflokiini, trisykliset depresssioilääkkeet, litium tai sisapridi) sekä elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien (esim. tiatsididiureetit) ja CYP2D6:ta inhiboivien lääkkeiden kanssa.

Atomoksetiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptiformisia kohtauksia. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun atomoksetiinia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään madaltavan kouristuskynnystä (esim. trisykliset masennus- tai SSRI-lääkkeet, neuroleptit, fenotiatsiinit tai butyrofenoni, meflokiini, klorokiini, bupropioni tai tramadoli) (ks. kohta 4.4). Lisäksi mahdollisten vieroituskouristuksien riskin vuoksi kehoitetaan varovaisuuteen, kun lopetetaan samanaikainen bentsodiatsepiinihoito.

Verenpainelääkkeet

Atomoksetiin ja verenpainelääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Mahdollisen verenpainetta nostavan vaikutuksensa takia atomoksetiini saattaa heikentää verenpainelääkkeen tehokkuutta. Verenpainetta on seurattava. Jos verenpaineessa on huomattavia muutoksia, atomoksetiin tai verenpainelääkkeen antoa on ehkä arvioitava uudelleen.

Verenpainetta nostavat lääkkeet

Atomoksetiin ja verenpainetta nostavien lääkkeiden (kuten salbutamolin) samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta mahdollisten verenpainevaikutusten takia. Verenpainetta on seurattava. Jos verenpaineessa on huomattavia muutoksia, joko atomoksetiin tai verenpainetta nostavan lääkkeen antoa on ehkä arvioitava uudelleen.

Noradrenaliiniin vaikuttavat lääkeaineet

Noradrenaliiniin vaikuttavia lääkeaineita on käytettävä varoen samanaikaisen atomoksetiinihoidon aikana mahdollisten additiivisten tai synergististen farmakologisten vaikutusten takia. Tällaisia lääkeaineita ovat esim. masennuslääkkeet, kuten imipramiini, venlafaksiini ja mirtatsapiini, sekä tukkoisuutta lievittävät lääkeaineet, kuten pseudoefedriini ja fenyylietriini.

Mahan happamuuteen vaikuttavat lääkeaineet

Mahan pH-arvoa nostavat lääkeaineet (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi, omepratsoli) eivät vaikuttaneet atomoksetiin biologiseen hyötyosuuteen.

Lääkeaineet, jotka sitoutuvat suurella määrällä plasman proteiineihin

Atomoksetiinilla ja muilla suurella määrällä plasman proteiineihin sitoutuvilla lääkeaineilla tehtiin terapeuttisina pitoisuuksina plasman proteiiniinsitoutumisen syrjäyttämistutkimuksia *in vitro*. Varfariini, asetyyliisilyihappo, fenytoiini ja diatsepaami eivät vaikuttaneet atomoksetiin sitoutumiseen ihmisen albumiiniin. Atomoksetiini ei myöskään vaikuttanut näiden aineiden sitoutumiseen ihmisen albumiiniin.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Raskaudenaikaisesta atomoksetiinialtistuksesta on vähän kliinistä tietoa. Se ei riitä osoittamaan raskauden- ja/tai imetyksenaikaista haitallista yhteyttä tai sen puuttumista. Atomoksetiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Atomoksetiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon rotalla. Ei tiedetä, erittyykö atomoksetiini ihmisellä rintamaitoon. Koska tietoa ei ole, atomoksetiinia pitää välttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoa atomoksetiin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on vähän. Atomoksetiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Atomoksetiini näyttäisi aiheuttavan plaseboa enemmän väsymystä, uneliaisuutta ja huimausta pediatriassa ja aikuispotilailla. Potilaita tulee neuvoa noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään vaarallisia koneita, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja, ettei atomoksetiini vaikuta heidän suorituskykyynsä.

4.8 Haittavaikutukset

Pediatriset potilaat:

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lapsilla tehdyissä plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa atomoksetiinihoitoon liittyvistä haittavaikutuksista yleisimpiä ovat päänsärky (noin 19 %:lla potilaista), vatsakipu¹ (noin 18 %:lla potilaista) ja ruokahalun väheneminen (noin 16 %:lla potilaista), mutta ne johtavat vain harvoin hoidon keskeyttämiseen (keskeytysprosentti on 0,1 % päänsäryyn, 0,2 % vatsakivun ja 0,0 % ruokahalun heikkenemisen kohdalla). Vatsakipu ja ruokahalun väheneminen ovat yleensä ohimeneviä.

Ruokahalun heikkenemiseen liittyen joidenkin potilaiden pituuskasvu ja painon nousu hidastuivat hoidon alkuvaiheessa. Keskimäärin, alkuvaiheen pituuskasvun ja painonnousun hidastumisen jälkeen atomoksetiinia saaneet potilaat palasivat pitkäaikaishoidossa lähtötasoennusteen mukaiselle kasvukäyrälle.

Pahoinvointia, oksentelua ja uneliaisuutta² voi esiintyä noin 10-11 %:lla potilaista, erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Nämä haittatapahtumat olivat kuitenkin yleensä lieviä tai kohtalaisia sekä ohimeneviä, eivätkä ne aiheuttaneet merkittävästi hoidon keskeytyksiä (keskeytysprosentit $\leq 0,5$ %).

Sekä lapsilla että aikuisilla tehdyissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa atomoksetiinia saaneiden potilaiden syke sekä systolinen ja diastolinen verenpaine nousivat plaseboon verrattuna (ks. kohta 4.4).

Atomoksetiini vaikuttaa noradrenergiseen tonukseen, joten ortostaattista hypotensiota (0,2 %) ja pyörtymistä (0,8 %) on ilmoitettu atomoksetiinia saaneilla potilailla. Atomoksetiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin hypotensiolle altistava tila.

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu kliinisten tutkimusten yhteydessä ilmoitettuihin haittatapahtumiin ja laboratoriotutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin haittavaikutuksiin lapsilla ja nuorilla.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Esiintyvyyssarvot: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10000$).

Elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Ruokahalun väheneminen	Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		Ärtyisyys, mielialanvaihtelet, unettomuus ³ , agitaatio*, ahdistuneisuus, masennus ja	Itsemurhiin liittyvät tapahtumat, aggressio, vihamielisyys sekä	

		masentunut mieliala*, nykimishäiriö*	emotionaalinen epävakaisuus*, psykoosit (mukaan lukien hallusinaatit)*	
Hermosto	Päänsärky, uneliaisuus ²	Heitehuimaus,	Pyörtyminen, vapina, migreeni, parestesia*, hypestesia*, kouristukset**,	
Silmät		Mydriaasi	Näön hämärtyminen	
Sydän			Sydämentykytys, sinustakykardia, pidentynyt QT-aika**	
Verisuonisto				Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea (Ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ¹ , oksentelu, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt		
Maksa ja sappi			Suurentunut veren bilirubiiniarvo*	Poikkeavia / suurentuneita maksa-arvoja, keltaisuus, hepatiitti, maksavaurio, akuutti maksan vajaatoiminta*
Iho ja ihonalainen kudokset		Dermatiitti, kutina, ihottuma	Runsas hikoilu, allergiset reaktiot	
Munuaiset ja virtsatie				Virtsamisvaikeudet, virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi, genitaalialueen kipu miehillä
Yleisoireet		Uupumus, vetämyttömyys rintakipu (Ks. kohta 4.4)	Astenia	
Tutkimukset	Kohonnut verenpaine ⁴ , kohonnut sydämen syke ⁴	Painon lasku		

¹mukaan lukien ylävatsakipu, maha-, ylävatsa- ja sydänelävaivat.

²mukaan lukien sedaatio

³mukaan lukien unettomuus illalla, keskiyöllä tai aamuyöllä (aamuyöllä herääminen)

⁴kohonnut pulssi ja verenpaine perustuvat mitattuihin arvoihin.

*Ks. kohta 4.4

**Ks. kohdat 4.4 ja 4.5

Hitaat CYP2D6-metaboloijat (PM):

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia (poor metabolisers, PM), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä PM-potilailla kuin potilailla, jotka olivat nopeita CYP2D6-metaboloijia (extensive metabolisers, EM): ruokahalun väheneminen (24,1 % PM; 17,0 % EM), unettomuudet (unettomuus, vaikeus pysyä unessa, vaikeus nukahtaa) (14,9 % PM; 9,7 % EM), masennukset (masennus, vaikea masennustila, masennusoireet, masentunut mieliala ja dysforia) (6,5 % PM; 4,1 % EM), painonlasku (7,3 % PM; 4,4 % EM), ummetus (6,8 % PM; 4,3 % EM), vapina (4,5 % PM; 0,9 % EM), sedaatio (3,9 % PM; 2,1 % EM), ekskoriaatio (3,9 % PM; 1,7 % EM), enureesi (3,0 % PM; 1,2 % EM), sidekalvotulehdus (2,5 % PM; 1,2 % EM), pyörtyminen (2,5 % PM; 0,7 % EM), aamuyön unettomuus (2,3 % PM; 0,8 % EM), mydriaasi (2,0 % PM; 0,6 % EM). Seuraava haittatapahtuma ei täyttänyt yllä mainittuja kriteereitä, mutta on huomionarvoista mainita: yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (0,8 % PM, 0,1 % EM). Pisimmillään 10 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ilmaantui myös enemmän painonlaskua PM-potilaille kuin EM-potilaille (keskimäärin 0,6 kg EM-potilaille ja 1,1 kg PM-potilaille).

Aikuiset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuisilla kliinisissä ADHD-tutkimuksissa atomoksetiinihoidon yhteydessä yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset kohdistuivat seuraaviin elinjärjestelmiin: ruoansulatuselimestö, hermosto sekä psyykkiset häiriöt. Yleisimmin ilmoitetut ($\geq 5\%$) haittavaikutukset olivat ruokahalun heikentyminen (14,9 %), unettomuus (11,3 %), päänsärky (16,3 %), suun kuivuminen (18,4 %), ja pahoinvointi (26,7 %). Suurin osa näistä oli lieviä tai kohtalaisia, ja vaikeimmiksi raportoitiin yleisimmin pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja päänsärky. Jos aikuispotilas valittaa virtsaumpea taikka heikentynyttä virtsantuloa, on tätä pidettävä mahdollisesti atomoksetiinihoitoon liittyvänä haittana.

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu kliinisten tutkimusten yhteydessä aikuisilla ilmoitettuihin haittatapahtumiin ja laboratoriotutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin haittavaikutuksiin.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Esiintyvyyssarviot: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Ruokahalun väheneminen			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus ²	Agitaatio*, heikentynyt libido, unihäiriöt, masennus ja masentunut mieliala*, ahdistuneisuus	Itsemurhiin liittyvät tapahtumat*, aggressio, vihamielisyys sekä emotionaalinen epävakaisuus*, rauhattomuus, nykimishäiriö*	Psykoosi (myös hallusinaatiot)*
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, makuhäiriöt, parestesia, uneliaisuus (myös sedaatio), vapina	Pyörtyminen, migreeni, hypestesia*	Kouristukset**

Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän		Sydämentykytys, takykardia	Pidentynyt QT-aika**	
Verisuonisto		Lehahtelu, kuumat aallot	Raajojen kylmyys	Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen, pahoinvointi	Vatsakipu ¹ , ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, oksentelu		
Maksa ja sappi				Poikkeavia/suurentuneita maksa-arvoja, keltaisuus, hepatiitti, maksavaurio, akuutti maksan vajaatoiminta, suurentunut veren bilirubiiniarvo*
Iho ja ihonalainen kudος		Dermatiitti, runsas hikoilu, ihottuma	Allergiset reaktiot ⁴ , kutina, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit	
Munuaiset ja virtsatie		Virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaaminen, virtsaamisen aloitusvaikeudet, virtsaumpi	Virtsapakko	
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea, ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt, prostatiitti, genitaalialueen kipu miehillä	Ejakulaation puuttuminen, epäsäännölliset kuukautiset, orgasmihäiriöt	Priapismi
Yleisoireet		Astenia, uupumus, vetämättömyys, vilunväreet, hermostunut olo, ärtyneisyys, jano	Vilu, rintakipu (ks. kohta 4.4)	
Tutkimukset	Kohonnut verenpaine ³ , kohonnut sydämen syke ³	Painonlasku		

¹ Mukaan lukien ylävatsakipu, maha-, vatsa- ja sydänalavaivat.

² Mukaan lukien vaikeus nukahtaa, vaikeus pysyä unessa, liian varhainen herääminen aamulla.

³ Sydämen syke- ja verenpainelöydökset perustuvat mitattuihin arvoihin.

⁴ Mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja angioneuroottinen edeema.

* Ks. kohta 4.4.

** Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia (poor metabolisers, PM), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä PM-potilailla kuin potilailla, jotka olivat nopeita CYP2D6-metaboloijia (extensive metabolisers, EM): näön hämärtyminen (3,9 % PM; 1,3 % EM), suun kuivuminen (34,5 % PM; 17,4 % EM), ummetus (11,3 % PM; 6,7 % EM), hermostunut olo (4,9 % PM; 1,9 % EM), ruokahalun väheneminen (23,2 % PM; 14,7 % EM), vapina (5,4 % PM; 1,2 % EM), unettomuus (19,2 % PM; 11,3 % EM), unihäiriöt (6,9 % PM; 3,4 % EM), vaikeus pysyä unessa (5,4 % PM; 2,7 % EM), liian varhainen herääminen aamulla (3 % PM; 0,9 % EM), virtsaretentio (5,9 % PM; 1,2 % EM), erektiohäiriö (20,9 % PM; 8,9 % EM), ejakulaatiohäiriö (6,1 % PM; 2,2 % EM), runsas hikoilu (14,8 % PM; 6,8 % EM), raajojen kylmyys (3 % PM; 0,5 % EM).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Löydökset ja oireet

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu ei-fataaleja akuutteja ja kroonisia pelkän atomoksetiinin yliannostustapauksia. Akuutin ja kroonisen yliannostuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja oireita olivat ruuansulatuskanavan oireet, uneliaisuus, heitehuimaus, vapina ja epänormaali käyttäytyminen. Myös yliaktiivisuutta ja kiihtymystä on ilmoitettu. Lievää ja kohtalaista sympaattisen hermoston aktivaatiota vastaavia löydöksiä ja oireita (esim. takykardia, verenpaineen nousu, mydriaasi, suun kuivuminen) on myös havaittu. Lisäksi on ilmoitettu kutinaa ja ihottumaa. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai kohtalaisia. Joissakin yliannostustapauksissa, joissa atomoksetiini on ollut mukana, on ilmoitettu kouristuksia ja erittäin harvoin QT-ajan pidentymistä. Lisäksi on ilmoitettu fataaleja akuutteja yliannostustapauksia, joissa potilas on ottanut atomoksetiinin lisäksi ainakin yhtä muuta lääkettä.

Atomoksetiinin yliannostuksesta kliinissä tutkimuksissa on rajallisesti tietoa.

Hoito

Hengitystiet tulee varmistaa. Lääkehiilen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen estossa, jos lääkkeen ottamisesta on alle tunti. Sydämen toiminnan ja vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista tukihoidoa suositellaan. Potilasta on tarkkailtava vähintään 6 tuntia. Atomoksetiini sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit.

ATC-koodi: N06BA09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Atomoksetiini on erittäin selektiivinen ja voimakas presynaptisen noradrenaliinin kuljettajaproteiinin estäjä (tämän uskotaan olevan sen vaikutustapa), jolla ei ole suoraa vaikutusta serotoniinin tai dopamiinin kuljettajaproteiineihin. Atomoksetiinin affiniteetti muihin noradrenergisiin reseptoreihin tai muiden välittäjäaineiden kuljettajaproteiineihin tai reseptoreihin on minimaalinen. Atomoksetiinilla on kaksi merkittävää oksidatiivista metaboliittia: 4-hydroksiatomoksetiini ja N-desmetyyliatomoksetiini. 4-hydroksiatomoksetiini on yhtä voimakas noradrenaliinin kuljettajaproteiinin estäjä kuin atomoksetiini, mutta atomoksetiinista poiketen tällä metaboliitilla on myös jonkin verran estävää vaikutusta serotoniinin kuljettajaproteiiniin. On kuitenkin todennäköistä, että mahdollinen vaikutus kuljettajaproteiiniin on vähäinen, koska valtaosa 4-hydroksiatomoksetiinista metaboloituu edelleen ja tämän seurauksena sen pitoisuudet plasmassa ovat paljon pienemmät kuin atomoksetiinin (nopeilla metaboloijilla 1 % ja hitailla metaboloijilla 0,1 % atomoksetiininpitoisuudesta). N-desmetyyliatomoksetiinin farmakologinen aktiivisuus on huomattavasti vähäisempi kuin atomoksetiinin. Nopeilla metaboloijilla sen pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät ja hitailla metaboloijilla verrattavissa kanta-aineen pitoisuuksiin vakaassa tilassa.

Atomoksetiini ei ole psykostimulantti eikä amfetamiinijohdos. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, väärinkäytön mahdollisuutta arvioineessa aikuistutkimuksessa, jossa verrattiin atomoksetiinin ja plasebon vaikutuksia, atomoksetiiniin ei liittynyt sellaista vastetta, joka viittaisi stimuloiviin tai euforisoiviin ominaisuuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pediatriset potilaat

Atomoksetiinia on arvioitu tutkimuksissa yli 5 000 lapsella ja nuorella, joilla oli ADHD. Atomoksetiinin akuutti teho ADHD-oireyhtymän hoidossa vahvistettiin alkuaan kuudessa 6-9 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. ADHD:n löydöksiä ja oireita arvioitiin vertaamalla keskimääräistä muutosta lähtötilanteesta lopputapahtumaan atomoksetiinilla ja plasebolla hoidetuilla potilailla. Jokaisessa näistä kuudesta tutkimuksesta atomoksetiini vähensi ADHD:n löydöksiä ja oireita tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin plasebo.

Lisäksi atomoksetiinin teho oirevasteen ylläpidossa osoitettiin 1 vuoden kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui yli 400 lasta ja nuorta ja joka suoritettiin pääasiassa Euroopassa (noin 3 kuukautta avointa akuuttihoitoa, jonka jälkeen 9 kuukautta kaksoissokkoutettua, plasebokontrolloitua ylläpitohoitoa). Relapsiprosentti 1 vuoden kuluttua oli atomoksetiinilla 18,7 % ja plasebolla 31,4 %. Yhden vuoden atomoksetiinihoidon jälkeen relapsit tai oireiden osittainen palaaminen olivat epätodennäköisempiä potilailla, jotka jatkoivat atomoksetiinihoitoa vielä 6 kuukauden ajan (2 %), kuin potilailla, jotka lopettivat aktiivisen hoidon ja vaihtoivat plaseboon (12 %). Pitkäaikaishoidossa olevien lasten ja nuorten hoidon jatkumisesta saatavaa hyötyä tulee arvioida määrävälein.

Atomoksetiini oli tehokas sekä kerran päivässä annettuna että jaettuna kahteen annokseen, jotka annettiin aamulla ja myöhään iltapäivällä/alkuillasta. Kerran päivässä annettuna atomoksetiini lievitti opettajien ja vanhempien mielestä ADHD-oireita tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin plasebo.

Vertailevat tutkimukset aktiiviaineen kanssa

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisessa 6 viikkoa kestäneessä pediatrisessa non-inferiority-tutkimuksessa, jossa atomoksetiinia verrattiin metyyliifenidaatin depotmuotoon, vertailuvalmisteeseen näytti liittyvän parempi hoitovaste kuin atomoksetiinivalmisteeseen. Hoitovasteet olivat seuraavat: plasebo 23,5 %, atomoksetiini 44,6 % ja metyyliifenidaatti 56,4 %. Sekä atomoksetiini että metyyliifenidaatti olivat tilastollisesti parempia kuin plasebo, ja metyyliifenidaatti oli tilastollisesti parempi kuin atomoksetiini ($p = 0,016$). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut mukana potilaita, joille ei saada vastetta keskushermostostimulantilla.

Aikuispotilaat

Atomoksetiinitutkimuksia on tehty yli 4 800 ADHD-aikuispotilaalla, joilla oli DSM-IV-kriteerien mukaan ADHD. Lyhytaikaisen atomoksetiinihoidon teho aikuisten ADHD:n hoidossa vahvistettiin kuudessa lyhytaikaisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joiden kesto oli 10-16 viikkoa. ADHD:n merkkejä ja oireita arvioitiin vertaamalla keskimääräistä muutosta ADHD:n oirepisteissä lähtötilanteesta lopputapahtumaan atomoksetiini- ja plaseboryhmän välillä. Jokaisessa kuudessa tutkimuksessa atomoksetiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo lievittämään ADHD:n merkkejä ja oireita (taulukko 1). Kaikissa kuudessa lyhytaikaistutkimuksessa atomoksetiinia saaneiden potilaiden yleistila kohentui tilastollisesti merkitsevästi CGI-S-mittarilla arvioituna (clinical global impression of severity) lopputapahtumassa plaseboon verrattuna. ADHD:n liittynyt toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi kaikissa kolmessa lyhytaikaistutkimuksessa, joissa sitä mitattiin. Pitkäaikainen teho vahvistettiin kahdessa 6 kuukautta kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, mutta ei kolmannessa (taulukko 1).

Taulukko 1 Keskimääräinen tehon muutos plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa

		Muutos lähtötilanteeseen potilailla, joilta oli saatu ainakin yksi lähtötilanteen jälkeinen arvo (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV tai AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Tutkimus	Hoito	N	Keskimääräinen muutos	p-arvo	Keskimääräinen muutos	p-arvo	Keskimääräinen muutos	p-arvo
Lyhytaikaistutkimukset								
LYAA	ATX PBO	133 134	-9.5 -6.0	0.006	-0.8 -0.4	0.011	-	-
LYAO	ATX PBO	124 124	-10.5 -6.7	0.002	-0.9 -0.5	0.002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13.6 -8.3	0.007	-1.0 -0.7	0.048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8.7 -5.6	<0.001	-0.8 -0.6	0.022	14.9 11.1	0.030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10.7 -7.2	<0.001	-1.1 -0.7	<0.001	15.8 11.0	0.005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14.3 -8.8	<0.001	-1.3 -0.8	<0.001	12.83 8.20	<0.001
Pitkäaikais tutkimukset								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11.6 -11.5	0.412	-1.0 -0.9	0.173	13.90 11.18	0.045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13.2 -10.2	0.005	-1.2 -0.9	0.001	13.14 8.62	0.004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14.3 -8.3	<0.001	-1.2 -0.7	<0.001	-	-

Lyhenteet: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoksetiini; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, seulontaan Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio; PBO = plasebo, lumelääke.

^a ADHD-oireasteikko; LYBY-tutkimuksen tulokset ovat AISRS-tuloksia; muut tulokset ovat CAARS-Inv:SV-tuloksia.

Herkkyysanalyysissä, joissa käytettiin LOCF-arvoina lähtöarvoja potilaille, joilla ei ollut lähtötilan jälkeen arvoja (kaikki hoidetut potilaat), tulokset olivat linjassa taulukon 1 tulosten kanssa.

Kliinisesti merkitsevän vasteen analyysissä kaikissa kuudessa lyhytaikaistutkimuksessa ja molemmissa onnistuneissa pitkäaikaistutkimuksissa käyttäen erilaisia *a priori*- ja *post hoc* -määritelmiä, atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla oli johdonmukaisesti kliinisesti merkitsevästi korkeampi vastetaso kuin plasebolla hoidetuilla potilailla (taulukko 2).

Taulukko 2 Määrä (n) ja vaste kriteerit saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus yhdistetyissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa

	Vaste määriteltynä ainakin yhden CGI-S-pisteen parannuksena			Vaste määriteltynä 40 %:n parannuksena CAARS-Inv:SV-lopputapahtumassa		
Ryhmä Hoito	N	n (%)	p-arvo	N	n (%)	p-arvo
Yhdistetyt lyhytaikaiset tutkimukset^a						
ATX	640	401 (62.7 %)	<0.001	841	347 (41.3 %)	<0.001
PBO	652	283 (43.4 %)		851	215 (25.3 %)	
Yhdistetyt pitkäaikaiset tutkimukset^a						
ATX	758	482 (63.6 %)	<0.001	663	292 (44.0 %)	<0.001
PBO	611	301 (49.3 %)		557	175 (31.4 %)	

^a Sisältää kaikki taulukon 1 tutkimukset paitsi lyhytaikaisten tutkimusten CGI-S-vasteanalyysiin ei sisälly niitä kahta tutkimusta, joissa potilailla oli samanaikaisia sairauksia (LYBY, LYDQ); Lyhytaikaisten tutkimusten CAARS-vasteanalyysissä ei ole yhtä tutkimusta, jossa CAARS-arviointia ei käytetty (LYBY).

Kahdessa lyhytaikaistutkimuksessa potilailla oli ADHD:n lisäksi alkoholismi tai sosiaalisten tilanteiden pelko, ja molemmissa tutkimuksissa ADHD-oireet lievenivät. Tutkimuksessa, jossa potilailla oli myös alkoholin väärinkäyttöä, atomoksetiinin ja plasebon välillä ei ollut eroa alkoholin käytössä. Tutkimuksessa, jossa potilailla oli lisäksi ahdistuneisuushäiriö, ahdistuneisuusoireilu ei pahentunut atomoksetiinihoidon aikana.

Atomoksetiinin teho oirevasteen ylläpidossa osoitettiin tutkimuksessa, jossa ensimmäisen 24 viikon aktiivihoidojaksolla kliinisesti merkityksellisen vasteen (mitattuna CAARS-Inv:SV- ja CGI-S-pistemäärien parantumisena) saaneet potilaat satunnaistettiin saamaan joko atomoksetiinia tai plaseboa vielä 6 kuukautta kaksoissokkoutetusti. Suurempi osuus atomoksetiiniiryhmän potilaista kuin plaseboryhmän potilaista säilytti kliinisesti merkityksellisen vasteen 6 kuukauden hoidon jälkeen (64,3 % vs 50,0 %; p = 0,001). Atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla toimintakyky säilyi tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin plaseboa saaneilla arvioituna AAQoL (Adult ADHD quality of life) -kokonaispisteiden pienempänä keskimääräisenä muutoksena kolmen kuukauden (p = 0,003) ja kuuden kuukauden (p = 0,002) kohdalla.

QT/QTc-tutkimus

Terveillä aikuisilla, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia, tehtiin perusteellinen QT/QTc-tutkimus, jossa potilaat saivat atomoksetiinia jopa 60 mg kahdesti vuorokaudessa. Tutkimus osoitti, että suurimmilla odotetuilla pitoisuuksilla atomoksetiinin vaikutus QTc-aikaan ei eronnut merkitsevästi plasebosta. QTc-ajassa oli pieni pidentyminen korkeilla atomoksetiinin pitoisuuksilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Atomoksetiinin farmakokinetiikka lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla. Atomoksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 6-vuotiailla lapsilla.

Imeytyminen:

Suun kautta otettuna atomoksetiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua. Suun kautta otetun atomoksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus vaihteli 63 %:sta 94 %:iin riippuen kohtalaisista ensikierron metabolian yksilöllisistä eroista. Atomoksetiini voidaan ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen:

Atomoksetiini jakautuu laajalti ja sitoutuu suuressa määrin (98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Biotransformaatio:

Atomoksetiinin biotransformaatio tapahtuu pääasiassa sytokromi P450 2D6 -entsyymireitin (CYP2D6) kautta. Noin 7 %:lla valkoihoisista tämä metaboliareitti toimii hitaasti (hitaat metaboloijat), ja näillä yksilöillä atomoksetiinin plasmapitoisuudet ovat korkeammat kuin nopeilla metaboloijilla. Hitailla metaboloijilla atomoksetiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) on noin 10-kertainen ja vakaan tilan huippupitoisuus ($C_{ss, max}$) noin 5-kertainen verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Pääasiallinen oksidatiivinen metaboliitti on 4-hydroksiatomoksetiini, joka glukuronidoiduu nopeasti. 4-hydroksiatomoksetiini on yhtä potentti kuin atomoksetiini, mutta sen pitoisuudet plasmassa ovat paljon pienemmät. 4-hydroksiatomoksetiini muodostuu pääasiassa CYP2D6:n vaikutuksesta, mutta jos CYP2D6-aktiivisuutta ei ole, 4-hydroksiatomoksetiinia voi muodostua useiden muiden sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta, mutta hitaammin. Atomoksetiini ei estä eikä induoi CYP2D6:ta terapeuttisina annoksina.

Sytokromi P450 -entsyymit: Atomoksetiini ei estänyt eikä induoinut sytokromi P450 -entsyymejä kliinisesti merkitsevästi (esim. CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 ja CYP2C9).

Eliminaatio

Atomoksetiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika suun kautta otettuna on 3,6 tuntia nopeilla metaboloijilla ja 21 tuntia hitailla metaboloijilla. Atomoksetiini erittyy pääasiassa 4-hydroksiatomoksetiini-O-glukuronidina, etupäässä virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Atomoksetiinin farmakokinetiikka on lineaarinen sekä nopeilla että hitailla metaboloijilla tutkituilla annoksilla.

Eritysisryhmät

Heikentynyt maksan toiminta pienentää atomoksetiinin puhdistumaa, lisää altistusta atomoksetiinille (AUC kaksinkertaistuu kohtalaisessa ja nelinkertaistuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa) ja pidentää atomoksetiinin puoliintumisaikaa verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla on sama CYP2D6-geenotyyppi (nopea metaboloija, EM). Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat B ja C), alku- ja ylläpitoannosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Atomoksetiinin keskimääräiset plasmapitoisuudet loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilaille (ESRD) olivat yleensä korkeammat kuin terveiden vapaaehtoisten: C_{max} 7 % suurempi ja AUC_{0-∞} noin 65 % suurempi. Painon suhteen vakioidut erot ryhmien välillä ovat hyvin vähäisiä.

Atomoksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla viittaa siihen, ettei annoksen säätö olisi tarpeen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista sekä lisääntymis- ja

kehitystutkimuksista eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Koska eri lajien metabolia poikkeaa toisistaan, eläinten annosten ylärajaa on jouduttu rajoittamaan klinisen (tai ylenmääräisen farmakologisen) vasteen vuoksi. Tästä syystä prekliinisissä tutkimuksissa eläimillä käytetyt maksimaaliset siedetyt annokset ovat tuottaneet samanlaisia tai hieman suurempia atomoksetiinin altistuksia kuin mitä saavutetaan suurimmalla suositellulla vuorokausiannoksella potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin atomoksetiinin vaikutuksia kasvuun sekä neurobehavoraaliseen ja seksuaaliseen kehitykseen. Rotilla havaittiin vaginan avautumisen (kaikilla annoksilla) ja esinahan eriytymisen (≥ 10 mg/kg/vrk) lievää viivästymistä ja lisäkivesten painon ja siittiöiden määrän lievää vähenemistä (≥ 10 mg/kg/vrk), mutta hedelmällisyyteen ja lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Tiineille kaniineille annettiin atomoksetiinia letkulla enintään 100 mg/kg/vrk koko organogeneesin ajan. Tällä annoksella yhdessä kolmesta tutkimuksesta havaittiin elävien sikiöiden lukumäärän vähenemistä, varhaisvaiheen resorption lisääntymistä, kaulavaltimon epätyypillisen lähtökohdan ja solisvaltimon puuttumisen lievää lisääntymistä. Näitä löydöksiä havaittiin annoksilla, jotka olivat emolle lievästi toksisia. Näiden löydösten esiintyvyys on tiedossa olevien kontrolliarvojen rajoissa. Näiden löydösten suhteen vaikutukseton annos oli 30 mg/kg/vrk. Kaniinilla altistus (AUC) vapaalle atomoksetiinille annoksella 100 mg/kg/vrk oli noin 3,3 kertaa suurempi kuin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla ja 0,4 kertaa suurempi kuin hitailla CYP2D6-metaboloijilla ihmisen maksimivuorokausiannoksella 1,4 mg/kg/vrk. Yhdessä kolmesta kaniineilla tehdyssä tutkimuksessa tulokset olivat epävarmat eikä tulosten merkitystä potilashoidolle tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Dimetikoni

Kapselikuori

Atomoxetine Accord 10 mg kovat kapselit
Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)

Atomoxetine Accord 18 mg kovat kapselit
Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi (keltainen) (E172)

Atomoxetine Accord 25 mg kovat kapselit
Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

Atomoxetine Accord 40 mg kovat kapselit
Liivate

Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

Atomoxetine Accord 60 mg kovat kapselit

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Rautaoksidi (keltainen) (E 172)

Atomoxetine Accord 80 mg kovat kapselit

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi (punainen) (E 172)
Rautaoksidi (keltainen) (E 172)

Atomoxetine Accord 100 mg kovat kapselit

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi (punainen) (E 172)
Rautaoksidi (keltainen) (E 172)

Painomuste (musta)

Shellakkakiille 45 % etanolissa (20 % esteröity),
Musta rautaoksidi (E172),
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kotelo, joka sisältää läpinäkyviä PVC/PE/PCTFE - tai PA/AL/PVC alumiinifolioläpipinonpakkausyksiköitä.

Pakkauskoot: 7, 28, 50, 56, 60 ja 100 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 35434
18 mg: 35436
25 mg: 35438
40 mg: 35439
60 mg: 35440
80 mg: 35441
100 mg: 35435

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atomoxetine Accord 10 mg hårda kapslar
Atomoxetine Accord 18 mg hårda kapslar
Atomoxetine Accord 25 mg hårda kapslar
Atomoxetine Accord 40 mg hårda kapslar
Atomoxetine Accord 60 mg hårda kapslar
Atomoxetine Accord 80 mg hårda kapslar
Atomoxetine Accord 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atomoxetine Accord 10 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 10 mg atomoxetin.

Atomoxetine Accord 18 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 18 mg atomoxetin.

Atomoxetine Accord 25 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 25 mg atomoxetin.

Atomoxetine Accord 40 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 40 mg atomoxetin.

Atomoxetine Accord 60 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 60 mg atomoxetin.

Atomoxetine Accord 80 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 80 mg atomoxetin.

Atomoxetine Accord 100 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 100 mg atomoxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Atomoxetine Accord 10 mg hårda kapslar
Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 3 (längd 15,7±0,4 mm), ogenomskinlig vit överdel präglad med "10" i svart bläck och ogenomskinlig vit underdel präglad med "mg" i svart bläck.

Atomoxetine Accord 18 mg hårda kapslar
Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 3 (längd 15,7±0,4 mm), ogenomskinlig gul överdel präglad med "18" i svart bläck och ogenomskinlig vit underdel präglad med "mg" i svart bläck.

Atomoxetine Accord 25 mg hårda kapslar
Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 3 (längd 15,7±0,4 mm), ogenomskinlig blå överdel präglad med "25" i svart bläck och ogenomskinlig vit underdel präglad med "mg" i svart bläck.

Atomoxetine Accord 40 mg hårda kapslar

Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 3 (längd 15,7±0,4 mm), ogenomskinlig blå överdel präglad med "40" i svart bläck och ogenomskinlig blå underdel präglad med "mg" i svart bläck.

Atomoxetine Accord 60 mg hårda kapslar

Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 2 (längd 17,6±0,4 mm), ogenomskinlig blå överdel präglad med "60" i svart bläck och ogenomskinlig gul underdel präglad med "mg" i svart bläck.

Atomoxetine Accord 80 mg hårda kapslar

Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 2 (längd 17,6±0,4 mm), ogenomskinlig brun överdel präglad med "80" i svart bläck och ogenomskinlig vit underdel präglad med "mg" i svart bläck.

Atomoxetine Accord 100 mg hårda kapslar

Vitt pulver i en hård gelatinkapsel av storlek nr 1 (längd 19,1±0,4 mm), ogenomskinlig brun överdel präglad med "100" i svart bläck och ogenomskinlig brun underdel präglad med "mg" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atomoxetine Accord är avsett för behandling av ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn 6 år och äldre, ungdomar och vuxna som en del i ett komplett behandlingsprogram. Behandling ska påbörjas av en läkare som är specialiserad på behandling av ADHD, såsom barnläkare, barn/ungdomspsykiater, eller psykiater. Diagnos ska ställas enligt gällande DSM-kriterier eller riktlinjerna i ICD.

Hos vuxna bör förekomsten av ADHD-symtom ha bekräftats i barndomen. Tredje parts bedömning är önskvärd och Atomoxetine Accord bör inte initieras om det är osäkert om ADHD-symtom i barndomen kan bekräftas. Diagnosen kan inte fastställas enbart utifrån att ett eller flera symtom på ADHD bekräftats. Baserat på klinisk bedömning, bör patienterna ha ADHD av minst moderat allvarlighetsgrad som kommer till uttryck i minst en moderat funktionsnedsättning inom två eller fler livsområden (till exempel, social, akademisk, och/eller yrkesmässig förmåga) som påverkar flera aspekter av livet hos individen.

Ytterligare information för säker användning av detta läkemedel: Ett komplett behandlingsprogram ska innefatta åtgärder av psykologisk och social natur samt utbildning och ha för avsikt att stabilisera patienter med beteendesyndrom. Detta kännetecknas av symtom som varat under en längre tid och kan inkludera svårighet att upprätthålla uppmärksamheten, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, smärre neurologiska fynd och ett onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Läkemedelsbehandling är inte avsedd för alla patienter med detta syndrom. Beslut att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av symptomens och funktionsnedsättningens svårighetsgrad och varaktighet i förhållande till patientens ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Atomoxetine Accord kan ges som en enkeldos på morgonen. Patienter som inte svarar kliniskt tillfredsställande (tolerans [t.ex. illamående eller somnolens] eller effekt) när Atomoxetine Accord ges som enkeldos kan eventuellt ha nytta av att dela upp dosen två gånger dagligen, i en morgondos och en dos sent på eftermiddagen eller tidigt på kvällen.

Pediatrik population

Dosering till pediatrik population med en kroppsvikt under 70 kg

Rekommenderad startdos är cirka 0,5 mg/kg/dag. Startdosen bör ges under minst sju dagar innan eventuell doshöjning görs, beroende på kliniskt svar och tolerans. Rekommenderad underhållsdos är cirka 1,2 mg/kg/dag (beroende på patientens vikt och tillgängliga styrkor av atomoxetin). Inga ytterligare fördelar har visats med högre doser än 1,2 mg/kg/dag. Säkerheten av enkeldoser högre än 1,8 mg/kg/dag och dygnsdoser högre än 1,8 mg/kg har inte utvärderats systematiskt. I vissa fall kan det vara lämpligt att fortsätta behandlingen i vuxen ålder.

Dosering till pediatrik population med en kroppsvikt över 70 kg

Rekommenderad startdos är 40 mg/dygn. Startdosen bör ges under minst sju dagar innan eventuell doshöjning görs, beroende på kliniskt svar och tolerans. Rekommenderad underhållsdos är 80 mg. Inga ytterligare fördelar har visats med högre doser än 80 mg. Maximal rekommenderad dygnsdos är 100 mg. Säkerheten av enkeldoser högre än 120 mg och dygnsdoser högre än 150 mg har inte utvärderats systematiskt.

Vuxna

Rekommenderad startdos är 40 mg/dygn. Startdosen bör ges under minst sju dagar innan eventuell doshöjning görs, beroende på kliniskt svar och tolerans. Rekommenderad daglig underhållsdos är 80 mg till 100 mg. Maximal rekommenderad dygnsdos är 100 mg. Säkerheten av enkeldoser högre än 120 mg och dygnsdoser högre än 150 mg har inte utvärderats systematiskt.

Ytterligare information för säker användning av detta läkemedel

Före behandling:

Det är nödvändigt att kontrollera patientens somatiska anamnes och göra en utvärdering av patientens kardiovaskulära status, inklusive blodtryck och hjärtfrekvens före insättande av behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Under behandling:

Kardiovaskulär status bör kontrolleras regelbundet där blodtryck och puls dokumenteras efter varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad. För pediatrika patienter rekommenderas användning av en percentilkurva. För vuxna bör aktuella riktlinjer gällande hypertension följas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Behandling med Atomoxetine Accord kan omprövas. En förnyad bedömning av behovet för fortsatt behandling bör göras efter ett år, speciellt när patienten har uppnått ett stabilt och tillfredställande behandlingssvar.

Utsättning av behandling:

Under studiernas gång har inga typiska utsättningssymtom beskrivits. Vid allvarliga biverkningar kan behandling med atomoxetin sättas ut abrupt. I annat fall kan läkemedlet trappas ned gradvis under en lämplig tidsperiod.

Särskilda patientgrupper

Äldre:

Användning av atomoxetin hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

Leverinsufficiens

Hos patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh klass B) bör start- och underhållsdos reduceras till 50 % av vanlig dos. Hos patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C) bör start- och underhållsdos reduceras till 25 % av vanlig dos (se avsnitt 5.2).

Njurinsufficiens:

Individer med terminal njursvikt uppvisade högre systemisk exponering av atomoxetin än friska individer (cirka 65 % ökning), men det förelåg ingen skillnad efter att exponeringen korrigerats för den givna dosen per kilogram. Atomoxetine Accord kan därför ges i vanlig doseringsregim till ADHD-patienter med terminal njursvikt eller lägre grad av njurinsufficiens. Atomoxetin kan förvärra hypertoni hos patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 5.2).

Ungefär 7 % av kaukasier är s.k. långsamma metaboliserare och saknar p.g.a. sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6-enzym. Patienter med denna genotyp exponeras i mycket högre grad för atomoxetin i jämförelse med patienter med ett fungerande enzym. Långsamma metaboliserare löper därför en större risk att drabbas av biverkningar (se avsnitt 4.8 och 5.2). Till patienter med denna genotyp kan en lägre startdos och en långsammare upptitrering av dosen övervägas.

Pediatrisk population under 6 års ålder:

Säkerhet och effekt av Atomoxetine Accord hos barn yngre än 6 år har inte fastställts. Atomoxetine Accord ska därför inte användas till barn yngre än 6 år (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För oral användning.

Atomoxetine Accord kan intas oberoende av måltid.

Kapslarna ska inte öppnas och innehållet i kapslarna ska inte tas ut och inte tas på något annat sätt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med atomoxetin och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad. Atomoxetin får användas tidigast 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare. Behandling med MAO-hämmare får endast påbörjas om 2 veckor förflutit sedan behandling med atomoxetin avslutats.

Atomoxetin ska inte användas till patienter med glaukom med trång kammarvinkel, eftersom atomoxetin i kliniska studier associerats med en ökad incidens mydriasis.

Atomoxetin bör inte användas till patienter med allvarlig kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.4). Allvarliga kardiovaskulära sjukdomar kan inkludera svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och kanalopatier (sjukdomar som orsakas av dysfunktion i jonkanaler). Allvarliga cerebrovaskulära sjukdomar kan inkludera cerebral aneurysm eller stroke.

Atomoxetin ska inte användas till patienter som har, eller som tidigare haft, feokromocytom (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Självmondsrelaterat beteende

Självmondsrelaterat beteende (självmondsförsök och självmordstankar) har rapporterats hos patienter som behandlas med atomoxetin. I dubbelblinda kliniska studier förekom självmondsrelaterat beteende som en mindre vanlig biverkan, men förekommer mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med atomoxetin jämfört med dem som fick placebo, där det inte rapporterats något fall. I dubbelblindade kliniska studier på vuxna var det ingen skillnad i frekvensen av självmondsrelaterat beteende mellan atomoxetin och placebo. Patienter som behandlas för ADHD ska noga övervakas med avseende på uppkomst eller förvärrat självmondsrelaterat beteende.

Plötslig död och hjärtfel

Det finns rapporter om plötslig död hos patienter med hjärtfel, som har tagit normala doser av atomoxetin. Allvarligt hjärtfel i sig innebär en ökad risk för plötsligt död, och atomoxetin bör endast användas med försiktighet och i samråd med hjärtspecialist, till patienter med kända allvarliga hjärtfel.

Kardiovaskulära effekter

Atomoxetin kan påverka hjärtfrekvens och blodtryck.

De flesta patienter som tar atomoxetin får en liten ökning av hjärtfrekvens (medelvärde <10 slag per minut) och/eller förhöjt blodtryck (medelvärde <5 mm Hg) (se avsnitt 4.8).

Kombinerade data från kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar för patienter med ADHD visar dock att cirka 8-12 % av barn och ungdomar samt 6-10 % av vuxna får mer uttalade förändringar i hjärtfrekvens (20 slag per minut eller mer) och blodtryck (15-20 mm Hg eller högre). Analys av dessa data från kliniska prövningar visade att cirka 15-26 % av barn och ungdomar samt 27-32 % av vuxna som får sådana förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens under behandling med atomoxetin hade en kvarstående eller progressiv ökning. Långvariga kvarvarande förändringar i blodtryck skulle potentiellt kunna bidra till kliniska konsekvenser såsom hjärthypertrofi.

Som en följd av dessa fynd, bör patienter som är aktuella för behandling med atomoxetin kontrolleras noggrant med avseende på patientens medicinska historia samt fysiska status för att bedöma förekomst av hjärtsjukdom. Patienten bör få ytterligare hjärtundersökning av specialist om initiala undersökningar visar en sådan anamnes eller sjukdom.

Det rekommenderas att hjärtfrekvens och blodtryck mäts och dokumenteras innan behandling påbörjas samt under behandling, efter varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad för att upptäcka eventuellt kliniskt betydelsefulla förhöjningar. För pediatrika patienter rekommenderas användning av en percentilkurva. För vuxna bör aktuella riktlinjer för hypertoni följas.

Atomoxetin bör användas med försiktighet hos patienter med medicinska tillstånd som kan förvärras av ökning i blodtryck och hjärtfrekvens, såsom patienter med hypertension, takykardi, eller kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom.

Patienter som utvecklar symptom som hjärtklappning, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symptom som tyder på hjärtsjukdom under behandling med atomoxetin bör snarast genomgå en hjärtundersökning av specialist.

I tillägg bör atomoxetin användas med försiktighet hos patienter med kongenitalt eller förvärvat långt QT-intervall eller hereditär QT-förlängning (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Ortostatisk hypotension har också rapporterats, atomoxetin bör användas med försiktighet vid tillstånd som kan predisponera patienter för hypotension eller tillstånd som förknippas med plötsliga förändringar i hjärtfrekvens eller blodtryck.

Cerebrovaskulära effekter:

Patienter med ytterligare riskfaktorer för cerebrovaskulära tillstånd (exempelvis anamnes på hjärt-kärlsjukdom, samtidig behandling med läkemedel som höjer blodtrycket) bör bedömas vid varje besök för neurologiska tecken och symptom efter påbörjad behandling med atomoxetin.

Effekt på levern:

Mycket sällsynta spontanrapporter om levertoxicitet, vilket manifesterade sig som förhöjda värden på leverenzymerna och bilirubin med ikterus, har inkommit. Dessutom har det inkommit mycket sällsynta rapporter om akut leversvikt. Atomoxetine Accord ska sättas ut hos patienter med ikterus eller med laboratorievärden som visar tecken på leverskada, och ska inte återinsättas.

Psykotiska eller maniska symptom:

Behandling med normala doser av atomoxetin kan orsaka akuta psykotiska eller maniska symtom, t.ex. hallucinationer, vanföreställningar, mani eller agitation hos patienter, även hos dem som aldrig tidigare haft psykotisk sjukdom eller mani. Om sådana symtom uppträder kan man misstänka att de orsakas av atomoxetin, och utsättning av behandlingen bör övervägas. Risken att Atomoxetine Accord kan förvärra existerande psykotiska eller maniska symtom kan inte uteslutas.

Aggressivt beteende, fientlighet eller emotionell labilitet:

Fientlighet (främst aggression, trots och ilska) observerades oftare i kliniska studier bland barn, ungdomar och vuxna som behandlades med atomoxetin, jämfört med dem som fick placebo. Emotionell labilitet observerades oftare i kliniska studier bland barn som behandlades med atomoxetin jämfört med placebo. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på uppkomst eller förvärrat aggressivt beteende, fientlighet och emotionell labilitet.

Eventuella allergiska reaktioner:

Allergiska reaktioner, om än mindre vanliga, inkluderande anafylaktiska reaktioner, hudutslag, angioneurotiskt ödem och urticaria har rapporterats hos patienter som tar atomoxetin.

Irriterande för ögonen:

Kapslarna ska inte öppnas. Atomoxetin är irriterande för ögonen. Om innehållet i kapslarna kommer i kontakt med ögonen, skölj omedelbart med vatten och uppsök läkare. Tvätta så snart som möjligt händerna och eventuellt andra kroppsytor som drabbats.

Kramper:

Kramper utgör en möjlig risk vid behandling med atomoxetin. Försiktighet bör iaktas då behandling med atomoxetin påbörjas hos patienter med känd benägenhet för kramper. Utsättning ska övervägas om kramper uppträder eller om frekvensen kramper ökar och ingen annan orsak fastställts.

Tillväxt och utveckling:

Tillväxt och utveckling bör följas hos barn och ungdomar vid behandling med atomoxetin. Patienter som kräver långtidsbehandling bör följas och dossänkning eller utsättning av behandling bör övervägas hos barn och ungdomar som inte växer tillfredsställande eller ökar tillräckligt i vikt. Kliniska data tyder inte på att atomoxetin har några skadliga effekter på kognition eller sexuell mognad. Mängden av tillgängliga långtidsdata är dock begränsad. Patienter som kräver långtidsbehandling bör därför följas noggrant.

Nydebuterad eller förvärrad komorbid depression, ångest och tics:

En kontrollerad studie på pediatrika patienter med ADHD och komorbida kroniska motoriska tics eller Tourettes syndrom, visade att atomoxetinbehandlade patienter, i jämförelse med patienterna i placebogruppen, inte fick förvärrade tics. En kontrollerad studie på ungdomar med ADHD och komorbid egentlig depression, visade att atomoxetinbehandlade patienter, i jämförelse med patienterna i placebogruppen, inte fick förvärrad depression. Två kontrollerade studier (en på pediatrika patienter och en på vuxna patienter) med ADHD och komorbid ångest, visade att atomoxetinbehandlade patienter, i jämförelse med patienterna i placebogruppen, inte fick förvärrad ångest.

Efter godkännande för försäljning har det inkommit sällsynta rapporter om ångest och depression eller nedstämdhet och mycket sällsynta rapporter om tics hos patienter som tar atomoxetin (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med atomoxetin för ADHD bör följas upp när det gäller uppkomst eller försämring av ångestsymtom, nedstämdhet och depression eller tics.

Andra terapeutiska användningsområden:

Atomoxetin är inte indicerat för behandling av egentlig depression och/eller ångesttillstånd, eftersom resultaten från kliniska prövningar med vuxna patienter med dessa tillstånd, utan samtidig ADHD, inte kunde påvisa effekt jämfört med placebo (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på atomoxetin

MAO-hämmare

Atomoxetin ska inte användas tillsammans med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

CYP2D6-hämmare (SSRI-läkemedel [t.ex. fluoxetin, paroxetin, kinidin, terbinafin]):

Hos patienter som får dessa läkemedel, kan atomoxetin exponeringen öka 6-8 gånger och $C_{ss\ max}$ öka 3-4 gånger beroende på att det metaboliseras via CYP2D6. Långsam titrering och lägre slutlig dos av atomoxetin kan vara nödvändig för patienter som redan samtidigt tar läkemedel som hämmar CYP2D6. Om behandling med en CYP2D6-hämmare startas eller avslutas efter det att lämplig dos av atomoxetin ställts in, bör en förnyad bedömning av kliniskt svar och tolerabilitet göras för denna patient, för att avgöra om justering av dosen är nödvändig.

Försiktighet bör iaktas när atomoxetin ges till långsamma CYP2D6-metaboliserare tillsammans med andra potenta hämmare av cytokrom P450-enzym än CYP2D6, eftersom risken för en kliniskt relevant, ökad exponering av atomoxetin *in vivo* är okänd.

Salbutamol (eller andra beta₂-agonister):

Atomoxetin bör ges med försiktighet till patienter som behandlas med höga doser salbutamol (eller andra beta₂-agonister) givet i sprayform eller systemiskt (oralt eller intravenöst), eftersom salbutamols effekt på det kardiovaskulära systemet kan förstärkas.

Motsägande fynd avseende denna interaktion har påvisats. Salbutamol som administreras systemiskt (600 mikrogram intravenöst under 2 timmar) i kombination med atomoxetin (60 mg två gånger dagligen i 5 dagar) ökar hjärtfrekvensen och höjer blodtrycket. Denna effekt var mest markant första gången salbutamol och atomoxetin administrerades samtidigt men återgick till ursprungsvärdet mot slutet av en 8 timmarsperiod. I en separat studie ökade inte effekterna på blodtryck och hjärtfrekvens av en inhalerad standarddos salbutamol (200 mikrogram) vid kortvarig samtidig administrering av atomoxetin (80 mg en gång dagligen i 5 dagar) i en studie på friska, vuxna försökspersoner från Asien, som var snabba metaboliserare av atomoxetin. Hjärtfrekvensen var densamma, med eller utan tillförsel av atomoxetin, efter ett flertal inhalationer av salbutamol (800 mikrogram).

Uppmärksamhet bör ägnas åt att övervaka hjärtfrekvens och blodtryck, dosjustering kan vara motiverat för både atomoxetin eller salbutamol (eller andra beta₂-agonister) i händelse av betydande höjningar av hjärtfrekvens och blodtryck under samtidig behandling med dessa läkemedel.

Det kan finnas en ökad risk för QT-förlängning när atomoxetin ges tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-tiden (t.ex. neuroleptika, antiarytmika klass IA och III, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium och cisaprid), läkemedel som orsakar störningar i elektrolytbalansen (t.ex. tiaziddiuretika) och läkemedel som hämmar CYP2D6.

Kramper utgör en möjlig risk vid behandling med atomoxetin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva eller SSRI, neuroleptika, fentiaziner eller butyrofenon, meflokin, klorokin, bupropion eller tramadol) (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör även iaktas vid utsättning av samtidig behandling med benzodiazepiner med avseende på potentiella kramper vid utsättning.

Blodtryckssänkande läkemedel:

Atomoxetin bör användas med försiktighet tillsammans med blodtryckssänkande läkemedel. På grund av en eventuell ökning av blodtrycket, kan atomoxetin minska effekten av blodtryckssänkande läkemedel/läkemedel som används för att behandla hypertension. Uppmärksamhet bör ägnas åt kontroll av blodtryck, och översyn av behandlingen med atomoxetin eller blodtryckssänkande läkemedel kan vara motiverat i händelse av betydande förändringar av blodtrycket.

Blodtryckshöjande medel eller läkemedel som ökar blodtrycket:

På grund av potentiell ökning av effekterna på blodtrycket, bör atomoxetin användas med försiktighet med blodtryckshöjande medel eller läkemedel som kan öka blodtrycket (t.ex. salbutamol). Uppmärksamhet bör ägnas åt kontroll av blodtryck och översyn av behandling för antingen atomoxetin eller blodtryckshöjande medel kan vara motiverat vid betydande förändringar i blodtrycket.

Läkemedel som påverkar noradrenalin:

Läkemedel som påverkar noradrenalin bör användas med försiktighet tillsammans med atomoxetin på grund av eventuella additiva eller synergistiska farmakologiska effekter. Exempel på detta är antidepressiva läkemedel, såsom imipramin, venlafaxin och mirtazapin, eller de slemhinneavsvällande läkemedlen pseudoefedrin eller fenylefrin.

Läkemedel som påverkar magens pH:

Läkemedel som ökar magens pH (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid, omeprazol) hade ingen effekt på atomoxetins biotillgänglighet.

Läkemedel som är höggradigt plasmaproteinbundna:

Studier *in vitro* utfördes i terapeutiska koncentrationer med atomoxetin och andra höggradigt plasmaproteinbundna läkemedel. Warfarin, acetylsalicylsyra, fenytoin eller diazepam påverkade inte atomoxetins bindning till humant albumin. På liknande sätt påverkade inte atomoxetin bindningen av dessa substanser till humant albumin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Data från behandling av gravida kvinnor är begränsade. Data är otillräckliga för att indikera ett samband eller avsaknad av samband mellan atomoxetin och negativa utfall vid graviditet och/eller amning. Atomoxetin ska inte användas under graviditet såvida inte den eventuella nyttan överväger riskerna för fostret.

Amning

Atomoxetin och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos digivande råttor. Det är inte känt huruvida atomoxetin utsöndras i human modersmjölk. Eftersom data saknas bör användning av atomoxetin under amning undvikas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Data om effekter förmågan att framföra fordon och använda maskiner är begränsade. Atomoxetine Accord har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En ökad förekomst av utmattning, somnolens och yrsel har setts med atomoxetin jämfört med placebo hos pediatrika och vuxna patienter. Patienterna ska rådas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller användande av farliga maskiner tills de är tillräckligt säkra på att prestationsförmågan inte påverkas av atomoxetin.

4.8 Biverkningar

Pediatrik population:

Summering av säkerhetsprofilen

I placebokontrollerade kliniska prövningar på barn med atomoxetin var huvudvärk, buksmärtor¹ och minskad aptit de vanligaste biverkningarna som förekommit med atomoxetin och rapporterades av ungefär 19 %, 18 % respektive 16 % av patienterna. Dessa biverkningar ledde dock sällan till att atomoxetin behövde sättas ut (terapiavbrott på grund av huvudvärk 1 %, buksmärtor 0,2 % och

minskad aptit 0,0 %). Buksmärtor och minskad aptit är vanligtvis övergående.

På grund av nedsatt aptit avtog tillväxten för vissa patienter med avseende på vikt och längd tidigt under behandlingen. Efter den initiala minskningen av vikt och längdtillväxt i en grupp som följdes vid långtidsbehandling med atomoxetin sågs en återgång till genomsnittlig vikt och längd.

Illamående, kräkningar och somnolens² kan inträffa hos ungefär 10-11 % av patienterna, särskilt under den första månaden. Emellertid var dessa biverkningar vanligtvis milda till måttliga och övergående och resulterade inte i något större antal terapiavbrott ($\leq 0,5$ %).

I placebokontrollerade studier på barn och vuxna hade atomoxetinbehandlade patienter en förhöjd hjärtfrekvens och förhöjt systoliskt och diastoliskt blodtryck (se avsnitt 4.4).

Ortostatisk hypotension (0,2 %) och synkope (0,8 %) har rapporterats hos atomoxetinbehandlade patienter på grund av dess effekt på noradrenerg tonus. Atomoxetin bör användas med försiktighet vid alla tillstånd som kan predisponera patienter för hypotension.

Följande biverkningstabell baseras på biverkningsrapportering och laboratoriefynd från kliniska studier och på spontana biverkningsrapporter från barn och ungdomar efter godkännandet.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabellen är indelade i följande frekvensintervall: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Anorexi (aptitlöshet)		
Psykiska störningar		Irritabilitet, humörsvängningar, sömnlöshet ³ , agitation*, ångest, depression och nedstämdhet*, tics*	Självmoordsrelaterade händelser, aggression, fientlighet, emotionell labilitet*, psykos (inklusive hallucinationer)*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, somnolens ²	Yrsel	Synkope, tremor, migrän*, hypoestesi*, kramper**	
Ögon		Mydriasis	Dimsyn	
			Hjärtklappning, sinustakykardi, QT-förlängning**	
Blodkärl				Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Buksmärtor ¹ , kräkning, illamående	Förstoppning, dyspepsi		
Lever och gallvägar			Förhöjt bilirubin i blodet*	Onormala/ förhöjda leverfunktions-

				värden, ikterus, hepatit, leverskada, akut leversvikt*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit, klåda, utslag.	Hyperhidros, allergiska reaktioner	
Njurar och urinvägar				Blåstömnings-svårigheter, urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism, manlig genital smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Utmattnings-, letargi, bröstsmärta (se avsnitt 4.4)	Asteni	
Undersökningar	Förhöjt blodtryck ⁴ , förhöjd hjärtfrekvens ⁴	Viktminskning		

¹ Inkluderar även smärta i övre delen av buken och besvär från magsäcken, buken och epigastriet.

² Inkluderar även sedering.

³ Inkluderar insomnings-svårigheter, försämrad sömnkvalitet under natten och tidigt morgonuppvaknande.

⁴ Förändringar i hjärtfrekvens och blodtryck baseras på uppmätta vitala funktioner.

* Se avsnitt 4.4

** Se avsnitt 4.4 och 4.5

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Följande biverkningar inträffade hos minst 2 % långsamma CYP2D6-metaboliserare och var statistiskt signifikant mer frekvent hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba CYP2D6-metaboliserare: Minskad aptit (24,1 % långsamma metaboliserare, 17,0 % snabba metaboliserare), kombinerad insomni (inkluderande insomni, försämrad sömnkvalitet efter insomnande och insomnings-svårigheter, 14,9 % långsamma metaboliserare, 9,7 % snabba metaboliserare); depression av olika slag inkluderande depression, egentlig depression, depressiva symtom, nedstämdhet och dysfori, 6,5 % långsamma metaboliserare, 4,1 % snabba metaboliserare), viktminskning (7,3 % långsamma metaboliserare, 4,4 % snabba metaboliserare), förstoppning (6,8 % långsamma metaboliserare, 4,3 % snabba metaboliserare), tremor (4,5 % långsamma metaboliserare, 0,9 % snabba metaboliserare), sedering (3,9 % långsamma metaboliserare, 2,1 % snabba metaboliserare), exkoration (3,9 % långsamma metaboliserare, 1,7 % snabba metaboliserare), enures (3,0 % långsamma metaboliserare, 1,2 % snabba metaboliserare), konjunktivit (2,5 % långsamma metaboliserare, 1,2 % snabba metaboliserare), synkope (2,5 % långsamma metaboliserare, 0,7 % snabba metaboliserare), tidigt morgonuppvaknande (2,3 % långsamma metaboliserare, 0,8 % snabba metaboliserare), mydriasis (2,0 % långsamma metaboliserare, 0,6 % snabba metaboliserare). Följande händelser uppfyllde inte ovanstående kriterier, men är värt att notera: Generellt ångestsyndrom (0,8 % långsamma metaboliserare, 0,1 % snabba metaboliserare). Dessutom sågs i kliniska studier, som pågick i upp till 10 veckor, en mer uttalad viktminskning hos långsamma metaboliserare (medelvärde 1,1 kg långsamma metaboliserare, medelvärde 0,6 kg snabba metaboliserare).

Vuxna:

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier på vuxna med ADHD hade följande organsystem den högsta frekvensen biverkningar under behandling med atomoxetin: magtarmkanalen, nervsystemet och psykiska

störningar. De vanligast rapporterade biverkningarna ($\geq 5\%$) var minskad aptit (14,9 %), sömnlöshet (11,3 %), huvudvärk (16,3 %), muntorrhet (18,4 %) och illamående (26,7 %). Majoriteten av dessa biverkningar var milda eller måttliga och de allvarliga biverkningar som rapporterades mest frekvent var illamående, sömnlöshet, utmattning och huvudvärk. Problem med urinretention eller svårighet att tömma blåsan hos vuxna bör betraktas som potentiellt relaterade till atomoxetin.

Följande biverkningstabell baseras på biverkningsrapportering och laboratoriefynd från kliniska studier och på spontana biverkningsrapporter från vuxna efter godkännandet.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabellen är indelade i följande frekvensintervall: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Minskad aptit			
Psykiska störningar		Agitation*, minskad libido, sömnstörning, depression och nedstämdhet,* ångest	Självmondsrelaterade händelser*, aggression, fiendlighet och emotionell labilitet*, rastlöshet, tics*	Psykos (inklusive hallucinationer)*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dysgeusi, parestesi, somnolens (inklusive sedering), tremor.	Synkope, tremor, hypoestesi*	Kramper**
Ögon			Dimsyn	
		Hjärtklappning, takykardi	QT-förlängning	
Blodkärl		Rodnad, värmevallning.	Kalla händer och fötter	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Muntorrhet, illamående	Buksmärta ¹ , förstoppning, dyspepsi, flatulens, kräkningar		
Lever och gallvägar				Onormala/ förhöjda leverfunktionsvärden, ikterus, hepatit, leverskada, akut leversvikt, förhöjt bilirubin i blodet*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit, hyperhidros, utslag	Allergiska reaktioner ⁴ , klåda, urtikaria.	

Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer	
Njurar och urinvägar		Dysuri, pollakiuri, blåstömnings-svårigheter, urinretention	Urinträngningar	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré, ejakulationsstörning, erektil dysfunktion, prostatit, manlig genital smärta	Ejakulationsoförmåga, oregelbunden menstruation, onormal orgasm.	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, utmattning, letargi, frossa, skakningar, irritation, törst.	Känna sig kall Bröstmärta (se avsnitt 4.4)	
Undersökningar	Förhöjt blodtryck ³ , förhöjd hjärtfrekvens ³	Viktminskning		

¹ Inkluderar även smärta i övre delen av buken och besvär från magsäcken, buken och epigastriet.

² Inkluderar även insomnings-svårigheter, försämrad sömnkvalitet under natten och tidigt morgonuppvaknande.

³ Förändringar i hjärtfrekvens och blodtryck baseras på uppmätta vitala funktioner.

⁴ Inkluderar anafylaktiska reaktioner och angioneurotiskt ödem.

* Se avsnitt 4.4

** Se avsnitt 4.4 och 4.5

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Följande biverkningar inträffade hos minst 2 % långsamma CYP2D6-metaboliserare och var statistiskt signifikant mer frekventa hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba CYP2D6-metaboliserare: dimsyn (3,9 % långsamma metaboliserare, 1,3 % snabba metaboliserare), muntorrhet (34,5 % långsamma metaboliserare, 17,4 % snabba metaboliserare), förstoppning (11,3 % långsamma metaboliserare, 6,7 % snabba metaboliserare), skakis (4,9 % långsamma metaboliserare, 1,9 % snabba metaboliserare), minskad aptit (23,2 % långsamma metaboliserare, 14,7 % snabba metaboliserare), tremor (5,4 % långsamma metaboliserare, 1,2 % snabba metaboliserare), sömnlöshet (19,2 % långsamma metaboliserare, 11,3 % snabba metaboliserare), sömnstörning (6,9 % långsamma metaboliserare, 3,4 % snabba metaboliserare), försämrad sömnkvalitet under natten (5,4 % långsamma metaboliserare, 2,7 % snabba metaboliserare), tidigt morgonuppvaknande (3 % långsamma metaboliserare, 0,9 % av snabba metaboliserare), urinretention (5,9 % långsamma metaboliserare, 1,2 % snabba metaboliserare), erektil dysfunktion (20,9 % långsamma metaboliserare, 8,9 % snabba metaboliserare), ejakulationsstörning (6,1 % långsamma metaboliserare, 2,2 % snabba metaboliserare), hyperhidros (14,8 % långsamma metaboliserare, 6,8 % snabba metaboliserare), kalla händer och fötter (3 % långsamma metaboliserare, 0,5 % snabba metaboliserare).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Icke-fatala fall av akuta och kroniska överdoseringar har förekommit med enbart atomoxetin efter det att atomoxetin börjat marknadsföras. De vanligast rapporterade symtomen vid akut och kronisk överdosering är gastrointestinala symtom, somnolens, yrsel, tremor och onormalt beteende.

Hyperaktivitet och agitation har också rapporterats. Tecken och symtom förenliga med lätt till måttlig sympatisk nervstimulering (t.ex. takykardi, förhöjt blodtryck, mydriasis, muntorrhet) har också observerats och rapporter om klåda och utslag har inkommit. De flesta händelserna var milda till måttliga. I vissa överdoseringsfall med atomoxetin har kramper och i mycket sällsynta fall QT-förlängning rapporterats. Dödsfall på grund av akut överdosering har också rapporterats vid samtidigt intag av atomoxetin och minst ett annat läkemedel.

Den kliniska erfarenheten av överdosering med atomoxetin är begränsad

Behandling

Fri luftväg bör säkerställas. Aktivt kol kan vara av värde för att reducera absorptionen om patienten söker behandling inom 1 timme efter intag. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödande behandling bör monitorering av hjärtfunktionen och vitala tecken ske. Patienten bör övervakas i minst 6 timmar. Atomoxetin är till stor del proteinbundet, varför dialys sannolikt inte är av värde vid behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykostimulantia, medel vid ADHD och nootropika; centralt verkande sympatomimetika. ATC-kod: N06B A09.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Atomoxetin är en mycket selektiv och potent hämmare av presynaptiska noradrenerga transportörer, vilket är dess troliga verkningsmekanism. Det påverkar inte direkt transportörerna av serotonin och dopamin. Atomoxetin binds i mycket liten utsträckning till andra noradrenerga receptorer och transportörer eller receptorer av andra neurotransmittorer. Atomoxetin har två oxidativa huvudmetaboliter: 4-hydroxiatomoxetin och N-desmetylatomoxetin. 4-hydroxiatomoxetin är ekvipotent med atomoxetin avseende hämning av noradrenerga transportörer, men till skillnad mot atomoxetin, har denna metabolit också en något hämmande effekt på serotonintransportörerna. Emellertid är effekten på dessa transportörer troligtvis minimal, eftersom huvuddelen av 4-hydroxiatomoxetin metaboliseras vidare och cirkulerar således i mycket lägre koncentration i plasma (1 % av atomoxetins koncentration hos snabba metaboliserare och 0,1 % av atomoxetins koncentration hos långsamma metaboliserare). N-desmetylatomoxetin har en betydligt lägre farmakologisk aktivitet än atomoxetin. Hos snabba metaboliserare cirkulerar det i lägre koncentrationer i plasma och hos långsamma metaboliserare cirkulerar det vid jämvikt i jämförbara koncentrationer som modersubstansen.

Atomoxetin är varken ett centralstimulerande läkemedel eller ett amfetaminderivat. I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av beroenderisk hos vuxna jämfördes effekterna av atomoxetin med placebo. Atomoxetin visade inte några tecken på stimulerande eller euforiska egenskaper.

Klinisk effekt och säkerhet

Pediatrik population

Atomoxetin har undersökts i studier på över 5 000 barn och ungdomar med ADHD. Den akuta effekten av atomoxetin vid behandling av ADHD fastställdes först i sex randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier som pågick i sex till nio veckor. Tecken och symtom på ADHD utvärderades genom att jämföra den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet till studiens slut hos Atomoxetin och placebobehandlade patienter. I alla sex studierna var atomoxetin statistiskt signifikant överlägset placebo att reducera tecken och symtom på ADHD.

Dessutom har atomoxetins bestående effekt på symtomen visats i en 1-årig, placebokontrollerad studie med över 400 barn och ungdomar, huvudsakligen genomförd i Europa (ungefär 3 månader med öppen akutbehandling, följt av 9 månaders dubbelblind, placebokontrollerad underhållsbehandling). Andelen patienter som återföll var efter 1 år 18,7 % för atomoxetin och 31,4 % för placebo. Patienter som efter 1 års behandling med atomoxetin fortsatte behandling med atomoxetin i ytterligare 6 månader, var mindre benägna att recidivera eller att återfå partiella symtom än patienter som avslutade sin aktiva behandling och erhöll placebo (2 % respektive 12 %). Vid långtidsbehandling av barn och ungdomar bör nyttan av pågående behandling utvärderas regelbundet.

Atomoxetin var effektivt när det gavs som enkeldos eller uppdelat i en morgondos och en dos sent på eftermiddagen/tidigt på kvällen. Atomoxetin givet en gång dagligen visade en statistiskt signifikant större sänkning av ADHD-symtomens svårighetsgrad jämfört med placebo enligt bedömning av lärare och föräldrar.

Aktiva jämförande studier

I en randomiserad, dubbelblind, 6 veckors parallellgruppsstudie testades non-inferiority av atomoxetin mot ett metylfenidatpreparat med förlängd frisättning som jämförelse. Jämförelsepreparatet visade sig vara associerad med en högre andel som svarat på behandlingen jämfört med atomoxetin. Andelen patienter som anses ha svarat på behandlingen var 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetin) och 56,4 % (metylfenidat). Både atomoxetin och jämförelsegruppen var statistiskt överlägset placebo och metylfenidat var statistiskt överlägset atomoxetin ($p=0,016$). Dock var patienter som inte tidigare svarat på stimulantia, exkluderade från denna studie.

Vuxna

Atomoxetin har studerats i studier med över 4 800 vuxna som uppfyllt DSM-IVs diagnoskriterier för ADHD. Den akuta effekten av Atomoxetin vid behandling av vuxna har fastställts i sex randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier som pågick i 10 till 16 veckor. Tecken och symtom på ADHD utvärderades genom att jämföra den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet till studiens slut hos atomoxetin- och placebobehandlade patienter. I alla sex studierna var atomoxetin statistiskt signifikant överlägset placebo att reducera tecken och symtom på ADHD (tabell X). Patienter som behandlades med atomoxetin hade statistiskt signifikant större förbättringar uppmätt med Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) vid studiens slut jämfört med placebobehandlade patienter i alla de sex akuta studierna. Patienter som behandlades med atomoxetin hade även statistiskt signifikant förbättring i ADHD-relaterad funktion i de tre akuta studierna där detta utvärderades (tabell X). Långtidseffekt bekräftades i två sexmånaders placebokontrollerade studier, men inte i en tredje (tabell X).

Tabell X Genomsnittlig förändring i effekt i placebokontrollerade studier

		Förändring hos patienter med minst ett mätvärde efter studiens start (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV eller AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Studie	Behand-	N	Genom-	p-värde	Genom-	p-värde	Genom-	p-värde

	ling		snittlig förändring		snittlig förändring		snittlig förändring	
Akuta studier								
LYAA	ATX	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
Långtidsstudier								
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			

Förkortningar: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life totalpoäng; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale totalpoäng; 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.
^aADHD symtomskala; resultat som visas för LYBY studien är AISRS; resultat för alla andra är CAARS-Inv:SV.

I sensitivetsanalyser som använder metoden baseline-observation-carried-forward för patienter utan något mätvärde efter studiens start (dvs. alla patienter som behandlas), överensstämde resultaten med resultaten som visas i tabell X.

I analyser av kliniskt betydelsefullt behandlingssvar för alla sex studier samt för de båda framgångsrika långtidsstudierna, med en uppsättning av olika a priori- och post hoc definitioner, hade patienter som behandlades med atomoxetin, konsekvent statistiskt signifikant högre svar än placebobebehandlade patienter (tabell Y).

Tabell Y Antal (n) och procent av patienter som uppnår kriterierna för respons i poolade placebokontrollerade studier

Grupp Behandl.	Respons definierat som förbättring av minst 1 poäng på CGI-S			Respons definierat som 40 % förbättring av CAARS-Inv:SV vid studiens slut		
	N	n (%)	p-värde	N	n (%)	p-värde
Poolade akuta studier^a						
ATX	640	401 (62,7 %)	<0,001	841	347 (41,3 %)	<0,001
PBO	652	283 (43,4 %)		851	215 (25,3 %)	
Poolade långtidsstudier^a						

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

^aInkluderar alla studier i tabell X utom: CGI-S svarsanalys för akuta studier exkluderar 2 studier på patienter med komorbid sjukdom (LYBY, LYDQ); CAARS svarsanalys för akuta studier exkluderar en studie där CAARS inte förekom (LYBY).

I två av de akuta studierna, studerades patienter med ADHD och komorbid alkoholism eller social ångest. I båda dessa studier förbättrades ADHD symtomen. I studien med komorbid alkoholism, var det ingen skillnad mellan atomoxetin och placebo med avseende på alkoholanvändning. I studien med komorbid ångest, förvärrades inte det komorbida tillståndet av atomoxetin.

Effekt av atomoxetin vid underhållsbehandling visades i en studie där patienter som uppfyllde kriterierna för klinisk betydelsefullt behandlingssvar (definierat som förbättring av både CAARS-Inv:SV och CGI-S) efter en första behandlingsperiod med aktiv substans i 24 veckor, randomiserades till behandling med antingen atomoxetin eller placebo i ytterligare 6 månader. Högre andel av patienterna som behandlades med atomoxetin än placebo uppfyllde kriterierna för bibehållet klinisk betydelsefullt behandlingssvar i slutet av de 6 månaderna (64,3 % respektive 50 %; $p = 0,001$). Atomoxetinbehandlade patienter uppvisade statistiskt signifikant bättre bibehållen funktion än placebobehandlade patienter. Detta visades med lägre genomsnittlig förändring för Adult Quality of Life (AAQoL) totalpoäng efter 3 månader ($p = 0,003$) samt efter 6 månader ($p = 0,002$).

QT/QTc-studie

En grundlig QT/QTc-studie, som genomfördes på friska vuxna med långsam CYP2D6-metabolisering som fick upp till 60 mg atomoxetin två gånger dagligen, visade att vid maximala förväntade koncentrationer skilde sig inte effekten av atomoxetin på QTc-intervallet signifikant från placebo. En liten ökning av QTc-intervallet noterades med ökad koncentration av atomoxetin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Atomoxetins farmakokinetik är likartad hos vuxna och hos barn och ungdomar. Farmakokinetiken har inte studerats hos barn yngre än 6 år.

Absorption

Atomoxetin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering och når den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) ungefär 1 till 2 timmar efter dosintag. Absolut oral biotillgänglighet av atomoxetin varierar från 63 % till 94 % på grund av interindividuella skillnader i förstapassagemetabolism. Atomoxetin kan tas oberoende av måltider.

Distribution

Atomoxetin distribueras i stor utsträckning och binder i hög grad (98 %) till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin.

Metabolism

Atomoxetin metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Långsamma CYP2D6-metaboliserare utgör cirka 7 % av den kaukasiska befolkningen, och de har högre plasmakoncentrationer av atomoxetin i jämförelse med snabba metaboliserare. AUC för atomoxetin är ungefär 10 gånger och $C_{ss, max}$ ungefär 5 gånger större hos långsamma metaboliserare i jämförelse med snabba metaboliserare. Den primära oxidativa metaboliten är 4-hydroxiatomoxetin som snabbt glukuronideras. 4-hydroxiatomoxetin är ekvipotent med atomoxetin, men cirkulerar i betydligt lägre koncentrationer i plasma. Fastän 4-hydroxiatomoxetin huvudsakligen bildas av CYP2D6 kan det hos individer som saknar denna aktivitet ändå bildas via flera andra cytokrom P450 enzymer. Detta sker dock med en lägre hastighet. Atomoxetin inhiberar eller inducerar inte CYP2D6 vid terapeutiska doser.

Cytokrom P450-enzym: Atomoxetin förorsakade ingen kliniskt signifikant hämning eller induktion

av cytokrom P450-enzym, inklusive CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 och CYP2C9.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för elimination efter oral administrering är 3,6 timmar för snabba metabolisörer och 21 timmar för långsamma metabolisörer. Atomoxetin utsöndras primärt som 4-hydroxiatomoxetin-O-glukuronid, huvudsakligen i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Atomoxetin har en linjär farmakokinetik i doseringsintervallet som studerats hos både snabba och långsamma metabolisörer.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion har lägre atomoxetinclearance, högre exponering av atomoxetin (AUC ökade 2-faldigt vid måttligt nedsatt leverfunktion och 4-faldigt vid svårt nedsatt leverfunktion) och en förlängd halveringstid av moderssubstanten i jämförelse med friska kontrollgrupper med samma CYP2D6-genotyp (snabba metabolisörer). Hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B och C) bör start- och underhållsdos justeras (se avsnitt 4.2).

Den genomsnittliga plasmakoncentrationen av atomoxetin var generellt högre hos individer med terminal njursvikt i jämförelse med friska kontrollgrupper, vilket visats genom ökade C_{max} - (7 % skillnad) och $AUC_{0-\infty}$ -värden (ungefär 65 % skillnad). Efter justering för kroppsvikt reduceras skillnaden mellan grupperna. Atomoxetins och dess metaboliters farmakokinetik hos patienter med terminal njursvikt tyder på att ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. På grund av dosbegränsning med hänsyn till det kliniska (eller förstärkta farmakologiska) behandlingssvaret hos djur, i kombination med metaboliska skillnader mellan djurslagen, observerades liknande, eller något högre, exponering av atomoxetin hos djur efter maximalt tolererade doser i icke-kliniska studier som vid maximal, rekommenderad daglig dos hos patienter som är långsamma CYP2D6-metabolisörer.

En studie genomfördes på unga råttor för att utvärdera atomoxetins effekt på tillväxt, beteende och sexuell utveckling. En liten försening i sexuell utveckling sågs hos både hon- (alla doser) och handjur (≥ 10 mg/kg/dag) inkluderande en liten sänkning av bitestikels vikt och spermieantal. Däremot såg man inga effekter på fertilitet och fortplantningsförmåga. Relevansen av dessa data för människa är okänd.

Dräktiga kaniner behandlades med upp till 100 mg/kg atomoxetin dagligen under organogenesen. I en av tre studier observerades vid den här dosen ett minskat antal födslar med levande avkomma, en ökning av tidig resorption samt en något högre frekvens av arteria carotis med atypiskt ursprung och frånvaro av arteria subclavia. Detta observerades vid doser som orsakade en lindrig toxicitet hos modern och är inom historiska kontrollvärden. NOEL (no effect level) var 30 mg/kg/dag. Hos kaniner var exponeringen (AUC) av obundet atomoxetin vid 100 mg/kg/dag ungefär 3,3 gånger högre hos CYP2D6 snabba metabolisörer och 0,4 gånger högre hos CYP2D6 långsamma metabolisörer än vid en maximal daglig dos av 1,4 mg/kg/dag hos människa. Dessa data, i en av tre studier på kanin, bedöms som osäkra och relevansen för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Dimetikon

Kapselhölje

Atomoxetine Accord 10 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)

Atomoxetine Accord 18 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Atomoxetine Accord 25 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)

Atomoxetine Accord 40 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)

Atomoxetine Accord 60 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

Atomoxetine Accord 80 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Atomoxetine Accord 100 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg (svart)

Shellackglasyr 45 % (20 % förestrad)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande blister av transparent PVC/PE/PCTFE-aluminiumfolie eller PA/AL/PVC-aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 7, 28, 50, 56, 60 och 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 35434
18 mg: 35436
25 mg: 35438
40 mg: 35439
60 mg: 35440
80 mg: 35441
100 mg: 35435

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2021