

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STRATTERA 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg tai 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg tai 100 mg kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia vastaten 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg tai 100 mg atomoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

STRATTERA 10 mg kapselit ovat läpinäkymättömän valkoisia, noin 15,5–16,1 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3227” ja ”10 mg”.

STRATTERA 18 mg kapselit ovat kullanvärisiä (yläosa) ja läpinäkymättömän valkoisia (runko-osa), noin 15,5–16,1 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3238” ja ”18 mg”.

STRATTERA 25 mg kapselit ovat läpinäkymättömän sinisiä (yläosa) ja läpinäkymättömän valkoisia (runko-osa), noin 15,5–16,1 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3228” ja ”25 mg”.

STRATTERA 40 mg kapselit ovat läpinäkymättömän sinisiä, noin 15,5–16,1 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3229” ja ”40 mg”.

STRATTERA 60 mg kapselit ovat läpinäkymättömän sinisiä (yläosa) ja kullanvärisiä (runko-osa), noin 17,5–18,1 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3239” ja ”60 mg”.

STRATTERA 80 mg kapselit ovat läpinäkymättömän ruskeita (yläosa) ja läpinäkymättömän valkoisia (runko-osa), noin 17,5–18,1 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3250” ja ”80 mg”.

STRATTERA 100 mg kapselit ovat läpinäkymättömän ruskeita, noin 19,2–19,8 mm pitkiä ja niissä on mustalla elintarvikkeissa käytetyllä painovärillä merkintä ”Lilly 3251” ja ”100 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Strattera 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 Stratteraa 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 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 keston on arvioitu huolellisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Strattera voidaan ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin. Potilaat, joilla lääkkeen 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

Strattera-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 atomoksetiinivahvuuksista 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

Strattera-hoito tulee aloittaa noin 40 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella. Aloitusannoksella 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:

Strattera-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 mittaaminen (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. Aikuisten seurannassa noudatetaan nykyisiä kohonneen verenpaineen hoitosuosituksia (ks. kohta 4.4).

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.

Strattera-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.

Erityisryhmät

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 tulisi pienentää 25 %:iin tavallisesta annoksesta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: potilailla, 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 Stratteraa 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 % valkoihoisista on genotyyppiä, joilla on toimimaton CYP2D6-entsyymi (hitaat CYP2D6-metaboloijat). Tämän genotyypin omaavien potilaiden altistus atomoksetiinille on moninkertainen verrattuna potilaisiin, joilla on normaali entsyymitoiminta. Hitailla metaboloijilla on näin ollen suurentunut riski saada haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Jos potilaan tiedetään olevan hidas metaboloija, tulee harkita pienempää aloitusannosta ja hitaampaa annoksen titrausta.

Ikäkkäät potilaat:

Atomoksetiinin käyttöä yli 65-vuotiaille ei ole systemaattisesti arvioitu.

Alle 6-vuotiaat pediatriiset potilaat:

Strattera-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaille lapsille ei tiedetä. Siksi tätä lääkettä ei tulisi käyttää alle 6-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta. Strattera voidaan ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – 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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet – Sydän- ja verisuonivaikutukset).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoisen 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.

Näiden tulosten perusteella, kun harkitaan atomoksetiinihoitoa, pitää selvittää potilaan sairaushistoria ja tehdä lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi sekä

erikoislääkärin tekemiä kardiologisia lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan sydänsairauteen.

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. Lapsipotilaiden kohdalla suositellaan tietojen kirjaamista käyrästölle. Aikuisten kohdalla noudatetaan nykyisiä kohonneen verenpaineen hoitosuosituksia.

Atomoksetiinia ei pidä käyttää potilaille joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti tai aivoverenkierron häiriö (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet – Vaikea sydän- ja verisuonitauti ja aivoverenkierron häiriö). 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 sydämen tykytys, rasisukseen liittyvä rintakipu, selittämätön pyörtyminen, dyspnea tai muita sydänsairauteen viittäviä oireita, on lähetettävä pikaisesti sydäntautilääkärin arvioitavaksi.

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

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

Vaikutukset aivoverenkiertoon

Jos potilaalla on muita aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, käytössä oleva verenpainetta kohottava lääkitys), potilaan neurologiset oireet ja löydökset on arvioitava atomoksetiinihoidon aloittamisen jälkeen jokaisella lääkärikäynnillä.

Vaikutukset maksaan

Spontaanisti on ilmoitettu erittäin harvoin maksan toiminnan häiriöitä, jotka ilmenevät kohonneina maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvoina (keltaisuutta). Erittäin harvoin on myös ilmoitettu vakavia maksan toiminnan häiriöitä, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta. Strattera on lopetettava, jos potilaalla esiintyy keltaisuutta tai laboratoriotutkimuksien perusteella maksan toiminnan häiriö, eikä hoitoa pidä aloittaa uudelleen.

Psykoottiset tai maaniset oireet

Atomoksetiini normaaliannoksina voi aiheuttaa potilaille psykoottisia tai maanisia oireita kuten hallusinaatioita, harhaluuloista ajattelua, maniaa tai kiihtyneisyyttä ilman aikaisempaa psyykkistä sairautta tai maniaa. Jos tällaisia oireita ilmenee, atomoksetiinin mahdollinen syy-yhteys tulee arvioida ja lääkityksen lopettamista tulee harkita. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että Strattera 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 Stratteraa saaneilla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla kuin plaseboa saaneilla. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin emotionaalista epävakautta useammin Stratteraa saaneilla lapsilla kuin plaseboa saaneilla lapsilla. Potilaita tulisi seurata tarkasti hyökkäävän käyttäytymisen, vihamielisyyden sekä emotionaalisen epävakaisuuden ilmaantumisen tai voimistumisen varalta.

Mahdolliset allergiatapahtumat

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

Epileptiformiset kohtaukset

Atomoksetiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptiformisia kohtauksia, ja siksi sen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on esiintynyt epileptiformisia kohtauksia. Jos potilaalla ilmenee epileptiformisia kohtauksia tai jos epileptiformisten kohtauksien esiintyvyys kasvaa eikä siihen tunnisteta 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 painonkehitys eivät ole tyydyttäviä.

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 käyttäviä potilaita on seurattava tarkoin.

Liitännäissairauden, kuten masennuksen, ahdistuneisuuden tai nykimishäiriön puhkeaminen tai pahentuminen

Lapsilla tehdyssä kontrolloidussa ADHD-tutkimuksessa, jossa lapsilla oli lisäksi nykimishäiriö tai Touretten oireyhtymä, atomoksetiinia saaneiden lasten nykimishäiriö ei pahentunut verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilailla oli ADHD:n lisäksi masennus, atomoksetiinia saaneiden potilaiden masennus ei pahentunut verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin.

Yhdessä lapsilla ja yhdessä aikuisilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 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, masennusta tai masennusoireita ja hyvin harvoin nykimishäiriötä (ks. kohta 4.8).

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

Alle 6-vuotiaat pediatriiset potilaat

Stratteraa ei tulisi käyttää alle 6-vuotiailla lapsilla, koska sen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole osoitettu.

Muu terapeuttinen käyttö

Stratteraa ei ole tarkoitettu vakavien masennusjaksojen ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon, sillä ilman ADHD:ta näissä sairauksissa aikuisille tehdyissä tutkimuksissa lääkkeellä 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, paroksetiini, 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 siedettävyys 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, annettiin atomoksetiinia vai ei.

Sykkeen ja verenpaineen 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 depressiolääkkeet, litium tai sisapridi) sekä elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien (esim. tiatsididiureetit) ja CYP2D6:ta inhihoivien 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

Atomoksetiinin ja verenpainelääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Mahdollisen verenpainetta nostavan vaikutuksensa takia atomoksetiini saattaa heikentää verenpainelääkkeen tehoa. Verenpainetta on seurattava tarkoin. Jos verenpaineessa

on huomattavia muutoksia, atomoksetiin tai verenpainelääkkeen antoa on arvioitava uudelleen.

Verenpainetta nostavat lääkkeet

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

Noradrenaliiniin vaikuttavat lääkeaineet

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

Mahan happamuuteen vaikuttavat lääkeaineet

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

Lääkeaineet, jotka sitoutuvat suuressa määrin plasman proteiineihin

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

4.6 Hedelmällisyys, 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, erittykö 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. Stratteralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Atomoksetiini näyttäisi aiheuttavan plaseboa enemmän väsymystä, uneliaisuutta ja huimausta pediatriisilla 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

Pediatriiset potilaat:

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lapsilla tehdyissä plasebokontroloiduissa 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 % päänsärlyn, 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 plasebokontroloiduissa 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinryhmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahalun väheneminen	ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		ärtyisyys, mielialanvaihtelut, unettomuus ³ , agitaatio*, ahdistuneisuus, masennus ja masentunut mieliala* nykimishäiriö*	itsemurhiin liittyvät tapahtumat, aggressio, vihamielisyys sekä emotionaalinen epävakaisuus*, psykoosit (mukaan lukien hallusinaatiot)*	
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)	
Ruoansulatus- elimistö	Vatsakipu ¹ , oksentelu, pahoinvointi	ummetus, ruoansulatus- häiriöt		
Maksa ja sappi			suurentunut veren bilirubiiniarvo*	poikkeavia / suurentuneita maksa- arvoja, keltaisuus, hepatiitti, maksavaurio, akuutti maksan vajaatoiminta*
Iho ja ihonalainen kudos		dermatiitti, kutina, ihottuma	runsas hikoilu, allergiset reaktiot	
Munuaiset ja virtsatiet				virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat				priapismi, genitaalialueen kipu miehillä
Yleisoireet		uupumus, vetämättömyys rintakipu (Ks. kohta 4.4)	astenia	
Tutkimukset	kohonnut verenpaine ⁴ , kohonnut sydämen syke ⁴	painon lasku		

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

² mukaan lukien sedaatio

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

⁴ kohonnut pulssi ja verenpaine perustuvat mitattuihin arvoihin.

* 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):

Haittatapahtuma

Hitaat metaboloijat (PM)
% PM-potilaista

Nopeat metaboloijat (EM)
% EM-potilaista

ruokahalun väheneminen	24,1 %	17,0 %
unettomuudet (unettomuus, keskiyön unettomuus, iltaunettomuus)	14,9 %	9,7 %
masennukset (masennus , vakava masennustila, masentunut mieli, masennusoireet, dysforia)	6,5 %	4,1 %
painon lasku	7,3 %	4,4 %
ummetus	6,8 %	4,3 %
vapina	4,5 %	0,9 %
sedaatio	3,9 %	2,1 %
ekskoriaatio	3,9 %	1,7 %
enureesi	3,0 %	1,2 %
sidekalvotulehdus	2,5 %	1,2 %
pyörtyminen	2,5 %	0,7 %
aamuyön unettomuus	2,3 %	0,8 %
mydriaasi	2,0 %	0,6 %

Seuraava häiritsevä tapahtuma ei täyttänyt yllä mainittuja kriteereitä, mutta on huomionarvoista mainita: yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (0,8 % PM-potilaista, 0,1 % EM-potilaista). Pisimmillään 10 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ilmaantui myös enemmän painon laskua PM-potilaille kuin EM-potilaille (keskimäärin 0,6 kg EM-potilaille ja 1,1 kg PM-potilaille).

Aikuiset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuisilla ADHD-tutkimuksissa atomoksetiinihoidon yhteydessä yleisimmin ilmoitetut häiritsevät tapahtumat kohdistuivat seuraaviin elinryhmiin; ruuansulatuselimistö, hermosto sekä psyykkiset häiriöt. Yleisin häiritsevä tapahtuma ($\geq 5\%$) oli 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 heikentyneitä virtsan tuloa, on tätä pidettävä mahdollisesti atomoksetiinihoitoon liittyvänä häiritseväksi.

Seuraava häiritsevä vaikutustaulukko perustuu kliinisten tutkimusten yhteydessä aikuisilla ilmoitettuihin häiritseviin tapahtumiin ja laboratoriotutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin häiritseviin vaikutuksiin.

Taulukoitu lista häiritseväistä vaikutuksista

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 ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahalun väheneminen			
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ²	agitaatio*, heikentynyt libido, unihäiriöt, masennus ja masentunut	itsemurhiin liittyvät tapahtumat*,	psykoosi (myös hallusinaatiot) *

		mieliala*, ahdistuneisuus	aggressio, vihamielisyys sekä emotio- naalinen epävakaisuus*, rauhattomuus, nykimishäiriö*	
Hermosto	päänsärky	heitehuimaus, makuhäiriöt, parestesia, uneliaisuus (myös sedaatio), vapina	pyörtyminen, migreeni, hypestesia*	kouristukset**,
Silmät			näön hämartyminen	
Sydän		sydämentykytys, takykardia	pidentynyt QT-aika**	
Verisuonisto		lehahtelu, kuumat aallot	ääreisosien kylmyys	Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			dyspnea (Ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatus- elimistö	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 kudos		dermatiitti, lisääntynyt hikoilu, ihottuma	allergiset reaktiot, kutina, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihasspasmit	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaaminen, virtsaamisen aloitusvaikeudet, virtsaumpi	virtsapakko	
Sukupuolielimet ja rinnat		dysmenorrea, ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt, prostaatti,	ejakulaation puuttuminen, epäsäännölliset kuukautiset, orgasmihäiriöt	priapismi

		genitaalialueen kipu miehillä		
Yleisoireet		astenia, väsymys, vetämättömyys, vilunväreet, hermostunut olo, ärtyneisyys, jano	vilu rintakipu (Ks. kohta 4.4)	
Tutkimukset	Kohonnut verenpaine ⁴ , kohonnut sydämen syke ⁴	painon lasku		

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

² mukaan lukien unettomuus illalla, keskiyöllä tai aamuyöllä (aamuyöllä herääminen).

³ kohonnut pulssi ja verenpaine perustuvat mitattuihin arvoihin.

⁴ mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja angioneuroottinen ödeema

*Ks. kohta 4.4

**Ks. kohdat 4.4 ja 4.5

Hitaat CYP2D6-metabolioijat

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista, jotka olivat hitaita CYP2D6-metabolioijia ((poor metabolisers, PM), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä PM-potilailla kuin potilailla, jotka olivat nopeita CYP2D6-metabolioijia (extensive metabolisers, EM):

Haittatapahtuma	Hitaat metabolioijat (PM) % PM-potilaista	Nopeat metabolioijat (EM) % EM-potilaista
näön hämärtyminen	3,9 %	1,3%
suun kuivuminen	34,5 %	17,4 %
ummetus	11,3 %	6,7 %
hermostunut olo	4,9 %	1,9 %
ruokahalun väheneminen	23,2 %	14,7 %
vapina	5,4 %	1,2 %
unettomuus	19,2 %	11,3 %
unihäiriöt	6,9 %	3,4 %
keskiyön unettomuus	5,4 %	2,7 %
aamuyön unettomuus	3 %	0,9 %
virtsaerentio	5,9 %	1,2 %
erektiohäiriö	20,9 %	8,9 %
ejakulaatiohäiriö	6,1 %	2,2 %
hyperhidroosi	14,8 %	6,8 %
raajojen kylmyys	3 %	0,5 %

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 lääkkeet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit
ATC-koodi: N06BA09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Atomoksetiini on erittäin selektiivinen ja voimakas presynaptisen noradrenaliinin takaisinoton estäjä (tämän uskotaan olevan sen vaikutustapa), jolla ei ole suoraa vaikutusta serotoniinin tai dopamiinin takaisinottoon. Atomoksetiinin affiniteetti muihin noradrenergisiin reseptoreihin sekä muiden välittäjäaineiden takaisinottoon tai reseptoreihin on minimaalinen.

Atomoksetiinilla on kaksi merkittävää oksidatiivista metaboliittia: 4-hydroksiatomoksetiini ja N-desmetyyliatomoksetiini. 4-hydroksiatomoksetiini on yhtä voimakas noradrenaliinin takaisinoton estäjä kuin atomoksetiini, mutta atomoksetiinista poiketen tällä aineenvaihduntatuotteella on myös jonkin verran estävää vaikutusta serotoniinin takaisinottoon. On kuitenkin todennäköistä, että tällainen vaikutus on vähäinen, koska valtaosa 4-hydroksiamoksetiinista 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 alkuperäisen lääkeaineen pitoisuuksiin vakaassa tilassa.

Atomoksetiini ei ole psykostimulantti eikä amfetamiinjohdos. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, väärinkäytön mahdollisuutta arvioineessa

aikuistutkimuksessa, jossa verrattiin atomoksetiiniin ja plasebon vaikutuksia, atomoksetiiniin ei liittynyt sellaista vastetta, joka viittaisi stimuloiviin tai euforisoiviin ominaisuuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pediatriset potilaat

Stratteraa on arvioitu tutkimuksissa yli 5000 lapsella ja nuorella, joilla oli ADHD. Stratteran 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 Strattera-valmisteella ja plasebolla hoidetuilla potilailla. Jokaisessa näistä kuudesta tutkimuksesta atomoksetiini vähensi ADHD:n löydöksiä ja oireita tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin plasebo.

Lisäksi atomoksetiinin teho hoitovasteen 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.

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

Vertailevat tutkimukset aktiiviaineen kanssa

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

Aikuispotilaat

Strattera-tutkimuksia on tehty yli 4800 ADHD-aikuispotilaalla, joilla oli DSM-IV -kriteerien mukaan ADHD. Strattera-valmisteen hoidon 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 atomoksetiini- ja plaseboryhmän välillä. Jokaisessa kuudessa tutkimuksessa atomoksetiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo lievittämään ADHD:n oireita (Taulukko 1). Kaikissa kuudessa lyhytaikaistutkimuksessa atomoksetiinia saaneiden potilaiden yleistila kohentui tilastollisesti merkitsevästi CGI-S-mittarilla arvioituna (clinical global impression of severity) plaseboon verrattuna. 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

Tutkimus		Hoito		Muutos alkutilanteeseen potilailla, joilla oli ainakin yksi alkutilanteen jälkeinen arvo (LOCF)						
				N	CAARS-Inv:SV tai AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
					Keskimääräinen muutos	p-arvo	Keskimääräinen muutos	p-arvo	Keskimääräinen muutos	p-arvo
Lyhytaikaistutkimukset										
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			
Pitkäaikaistutkimukset										
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					

Lyhennykset: 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, screening version Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio; PBO = placebo, lumelääke.

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

Herkkyysanalyysissä, käyttäen LOCF-metodia potilaille, joilla ei ollut alkutilanteen jälkeisiä arvoja (kaikki hoidetut potilaat), tulokset olivat linjassa taulukon 1 tulosten kanssa.

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

Taulukko 2 Määrä (n) ja vastekriteerin saavuttaneiden potilaiden prosentiosuus yhdistetyissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa

Ryhmä		Hoito		Vaste määriteltynä ainakin yhden CGI-S pisteen parannuksena			Vaste määriteltynä 40% parannut CAARS-Inv:SV loppupisteessä		
				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%)	

^aSisältää kaikki taulukon 1 tutkimukset paitsi lyhytaikaisten tutkimusten CGI-S vasteanalyysiin ei sisälly niitä kahta tutkimusta, joissa potilailla oli lisä 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, atomoksetiin ja plasebon välillä ei ollut eroa alkoholin käytössä. Tutkimuksessa, jossa potilailla oli lisäksi ahdistuneisuushäiriö, ahdistuneisuusoireilu ei pahentunut atomoksetiinihoidon aikana.

Atomoksetiin tehon säilyminen osoitettiin 6 kuukauden kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa jatkotutkimuksessa, joka toteutettiin 24 viikon aktiivihoidojaksolla kliinisesti merkitsevän vasteen saaneilla potilailla (mitattuna CAARS-Inv:SV ja CGI-S mittareiden parantumisena). Suurempi osuus atomoksetiini ryhmän potilaista kuin plaseboryhmän potilaista säilytti kliinisesti merkittävän vasteen 6 kuukauden hoidon jälkeen (64,3 % vs 50,0 %; p=0,001). Atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla toimintakyvyn paraneminen säilyi tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin plaseboa saaneilla arvioituna mittarin AAQoL (Adult ADHD quality of life) kokonaispisteissä kolmen kuukauden (p=0,003) ja kuuden kuukauden (p=0,002) hoidon jälkeen.

QT/QTc – tutkimus

Terveillä aikuisilla, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia, tehtiin perusteellinen QT/QTc-tutkimus, jossa potilaat saivat atomoksetiinia jopa 60mg 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 Farmakokineetiikka

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

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet atomoksetiinikapseleiden ja oraalliliuoksen olevan bioekvivalentteja.

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 suurella määrällä (98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Biotransformaatio: atomoksetiinin biotransformaatio tapahtuu pääasiassa sytokromi P450 2D6-reitin (CYP2D6) kautta. Noin 7 %:lla valkoihoisista tämä metaboliareitti toimii hitaasti (hitaat metaboloijat) ja näillä yksilöillä atomoksetiinin plasmapitoisuudet ovat korkeammat kuin nopeilla metaboloijilla. Hitailta 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 glukuronidoituu 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 P450-entsyymien vaikutuksesta, mutta hitaammin. Atomoksetiini ei estä eikä indusoi CYP2D6:ta terapeuttisina annoksina.

Sytokromi P450 -entsyymit: Atomoksetiini ei estänyt eikä indusoinut 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.

Erityisryhmät

Heikentynyt maksan toiminta hidastaa atomoksetiinin puhdistumaa lisäten altistusta atomoksetiinille (AUC kaksinkertaistuu kohtalaisessa ja nelinkertaistuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa). Heikentynyt maksan toiminta pitensi atomoksetiinin puoliintumisaikaa, kun sekä tutkittavat että verrokkit olivat nopeita CYP2D6-metaboloijia. Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh luokka B ja C), alku- ja ylläpitoannos tulisi säätää sopivaksi (ks. kohta 4.2).

Atomoksetiinin keskimääräiset plasmapitoisuudet loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla (ESRD) olivat yleensä korkeammat kuin terveiden vapaaehtoisten keskimääräiset vastaavat arvot (C_{max} ero 7 %) ja $AUC_{0-\infty}$ suurenee (ero noin 65 %). Painon mukaan adjustoitu ero näiden kahden ryhmän välillä lähes häviää. 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 kliinisen (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

Esigelatinoitu maissitärkkelys
Dimetikoni

Kapselin kuori:
Natriumlauryylisulfaatti
Liivate

Kapselin kuoren yläosan väriaineet:

10 mg: titaanidioksidi (E171)
18 mg: keltainen rautaoksidi (E172)
25 mg, 40 mg, ja 60 mg: FD&C Blue 2 (indigokarmiini, E132) ja titaanidioksidi (E171)
80 mg ja 100 mg: keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171).

Kapselin kuoren runko-osan väriaineet:

60 mg: keltainen rautaoksidi (E172)
10 mg, 18 mg, 25 mg ja 80 mg: titaanidioksidi (E171)
40 mg: FD&C Blue 2 (indigokarmiini, E132) ja titaanidioksidi (E171)
100 mg: keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171).

Musta elintarvikkeissa käytetty painoväri SW-9008 tai musta elintarvikkeissa käytetty painoväri SW-9010 (sisältää: shellakkaa ja mustaa rautaoksidia (E172)).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainoliuskat polyvinylikloridia (PVC)/polyetyleenä (PE)/polyklooritrifluorietyleenä (PCTFE), suljettu alumiinifoliopäällyksellä.

Saatavana 7, 14, 28 ja 56 kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapselit eivät ole tarkoitettu avattaviksi. Atomoksetiini on silmiä ärsyttävä aine. Jos kapselin sisältö joutuu kosketuksiin silmän kanssa, silmä huudotaan välittömästi vedellä ja kysytään lääkealan ammattilaisen neuvoa. Kädet ja lääkkeen kanssa kosketuksiin joutuneet pinnat pestään mahdollisimman nopeasti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Eli Lilly Finland Ab, Laajalahdentie 23, 00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 21308
18 mg: 21309
25 mg: 21310
40 mg: 21311
60 mg: 21312
80 mg: 23752
100 mg: 23753

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10 mg kapselit: 23.5.2006 /27.5.2009 /27.5.2014
18 mg kapselit: 23.5.2006 /27.5.2009 /27.5.2014
25 mg kapselit: 23.5.2006 /27.5.2009 /27.5.2014
40 mg kapselit: 23.5.2006 /27.5.2009 /27.5.2014
60 mg kapselit: 23.5.2006 /27.5.2009 /27.5.2014
80 mg kapselit: 10.7.2008 /27.5.2009 /27.5.2014
100 mg kapselit: 10.7.2008 /27.5.2009 /27.5.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2015