

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atomoxetin Orion 10 mg kovat kapselit
Atomoxetin Orion 18 mg kovat kapselit
Atomoxetin Orion 25 mg kovat kapselit
Atomoxetin Orion 40 mg kovat kapselit
Atomoxetin Orion 60 mg kovat kapselit
Atomoxetin Orion 80 mg kovat kapselit
Atomoxetin Orion 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atomoxetin Orion 10 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg:aa atomoksetiinia.
Atomoxetin Orion 18 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 18 mg:aa atomoksetiinia.
Atomoxetin Orion 25 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg:aa atomoksetiinia.
Atomoxetin Orion 40 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 40 mg:aa atomoksetiinia.
Atomoxetin Orion 60 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 60 mg:aa atomoksetiinia.
Atomoxetin Orion 80 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 80 mg:aa atomoksetiinia.
Atomoxetin Orion 100 mg: yksi kova kapseli sisältää atomoksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 100 mg:aa atomoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

10 mg: kova kapseli, läpinäkymätön valkoinen kansiosa / läpinäkymätön valkoinen pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”10” mustalla, pituus 11 mm.
18 mg: kova kapseli, kullanvärinen kansiosa / läpinäkymätön valkoinen pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”18” mustalla, pituus 14 mm.
25 mg: kova kapseli, läpinäkymätön sininen kansiosa / läpinäkymätön valkoinen pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”25” mustalla, pituus 14 mm.
40 mg: kova kapseli, läpinäkymätön sininen kansiosa / läpinäkymätön sininen pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”40” mustalla, pituus 18 mm.
60 mg: kova kapseli, läpinäkymätön sininen kansiosa / kullanvärinen pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”60” mustalla, pituus 19 mm.
80 mg: kova kapseli, läpinäkymätön ruskea kansiosa / läpinäkymätön valkoinen pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”80” mustalla, pituus 21 mm.
100 mg: kova kapseli, läpinäkymätön ruskea kansiosa / läpinäkymätön ruskea pohjaosa, painatukset ”AT” ja ”100” mustalla, pituus 23 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atomoxetin Orion 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 Atomoxetin Orion -hoitoa pidä aloittaa, jos lapsuusiän ADHD-oireista ei ole varmuutta. Diagnoosia ei voi tehdä vain yhden tai useamman ADHD-oireen perusteella, vaan ADHD:n vaikeusasteen on oltava kliinisesti arvioituna vähintään kohtalainen, mikä ilmenee toimintakyvyn kohtalaisena heikkenemisenä vähintään kahdella elämänalueella (esim. sosiaalinen elämä, opiskelu ja/tai työ) ja vaikuttaa henkilön elämään monin tavoin.

Lisätietoja valmisteen turvallista käyttöä varten: Kattava hoito-ohjelma sisältää tyypillisesti psykologisia, opetuksellisia ja sosiaalisia toimia, joiden avulla potilaan käyttäytymistä pyritään vakauttamaan, silloin kun häiriöön voi liittyä sellaisia oireita kuin 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 hyvin huolellisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atomoxetin Orion -valmistetta 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

Atomoxetin Orion -hoito tulee aloittaa noin 0,5 mg/kg -kokonaisvuorokausiannoksella.

Aloituseräannoksella 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

Atomoxetin Orion -hoito tulee aloittaa 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

Atomoxetin Orion -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

Seulonta ennen hoidon aloitusta

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

Jatkuva seuranta

Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti. Verenpaine ja sydämen syke kirjataan jokaisen annosmuutoksen jälkeen ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein. Pediatrien potilaiden seurantaan suositellaan käyrästön käyttöä. Aikuisen 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.

Atomoxetin Orion -hoidon ei tarvitse olla pitkäaikaista. Yli vuoden kestäneen hoidon jatkamistarve on uudelleenarvioitava, erityisesti jos saavutettu hoitovaste on stabiili ja tyydyttävä.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimushenkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, systeeminen atomoksetiini-altistus oli noin 65 % suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä, mutta eroja ei ollut, kun altistus korjattiin mg/kg-annoksen suhteen. Siten Atomoxetin Orion -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 valkoihoisista 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. Hitailla 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.

Iäkkäät potilaat

Atomoksetiinin käyttöä yli 65-vuotiaille ei ole systemaattisesti arvioitu.

Alle 6-vuotiaat pediatriset potilaat

Atomoksetiin turvallisuuksi ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Siksi tätä lääkettä ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta. Atomoxetin Orion voidaan ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) 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.

Ahdaskulmaglaukoomaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää atomoksetiinia, sillä kliinisissä tutkimuksissa atomoksetiin käyttöön liittyi suurentunut mydriaasin ilmaantuvuus.

Atomoksetiinia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti tai aivoverenkierron häiriö (ks. kohta 4.4, Sydän- ja verisuonivaikutukset). Vaikeita sydän- ja verisuonitauteja voivat olla vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisurintakipu, hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänsairaus, 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 varoitukset

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 atomoksetiin ja plasebon välillä. ADHD-potilaita tulisi tarkkailla huolellisesti itsetuhoisen käyttäytymisen ilmaantumisen tai pahenemisen varalta.

Äkkikuolema ja potilaalla entuudestaan oleva sydänvika

Äkkikuolemaa on ilmoitettu potilailla, joilla on ollut rakenteellinen sydänvika ja jotka ottivat normaaliannoksia atomoksetiinia. Joihinkin vakaviin rakenteellisiin sydänvikoihin sinällensä liittyy suurentunut äkkikuoleman riski; atomoksetiinia saa käyttää tällaisille potilaille vain varovaisuutta noudattaen ja kardiologin konsultaation jälkeen.

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 kliinisten tutkimustulosten analyysi osoitti, että noin 15–26 %:lla lapsista ja nuorista ja 27–32 %:lla aikuisista, joiden verenpaine ja syke nousivat atomoksetiinihoidon aikana,

verenpaine ja syke olivat jatkuvasti tai enenevästi koholla. Pitkittyneet verenpainemuutokset saattavat osaltaan vaikuttaa kliinisten seurauksien, kuten sydänlihaksen hypertrofian, kehittymiseen.

Edellä mainittujen löydösten vuoksi atomoksetiinihoitoa harkittaessa on selvítettävä 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 ei saa käyttää potilaille joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti tai aivoverenkierron häiriö (ks. kohta 4.3, 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 verisuonitauti tai aivoverenkierron häiriö.

Potilaat, joille kehittyy atomoksetiinihoidon aikana oireita, kuten sydämentykytys, rasiinukseen liittyvä rintakipu, selittämätön pyörtyminen, dyspnea tai muita sydänsairauteen viittavia oireita, on lähetettävä pikaisesti sydäntautilääkärin 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. Atomoxetin Orion -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 Atomoxetin Orion 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 eedeemaa ja urtikariaa on ilmoitettu atomoksetiinia saaneilla potilailla.

Epileptiformiset kohtaukset

Atomoksetiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptiformisia kohtauksia, ja siksi sen käyttöönnotossa 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 ahdistusoireiden, masentuneen mielialan ja masennuksen tai nykimishäiriön ilmenemisen tai voimistumisen varalta.

Alle 6-vuotiaat pediatriiset potilaat

Atomoxetin Orion -valmistetta ei pidä käyttää alle 6 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska sen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu.

Muu terapeuttinen käyttö

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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, atomoksetiini-altistus voi suurentua 6–8-kertaiseksi ja vakaan tilan huippupitoisuus ($C_{ss\ max}$) suurentua 3–4-kertaiseksi, koska atomoksetiini metaboloituu CYP2D6-reitin kautta. Atomoksetiiniannostuksen hitaampi titraus ja pienempi lopullinen annos voivat olla tarpeen potilailla, jotka jo käyttävät CYP2D6:n estäjiä. Jos atomoksetiiniannoksen sopivalle tasolle titraamisen jälkeen potilaalle määrätään CYP2D6:n estäjä tai sen käyttö lopetetaan, potilaan kliininen vaste atomoksetiiniin sekä atomoksetiinin siedettävyys tulee arvioida uudelleen ja tarvittaessa säätää potilaan annosta.

Kun atomoksetiinia käytetään samaan aikaan voimakkaiden sytokromi P450 -entsyymi-inhibiittorien (muiden kuin CYP2D6:n estäjien) 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, koska salbutamolien vaikutukset sydän- ja verenkiertojärjestelmään saattavat voimistua.

Löydökset tämän yhteisvaikutuksen suhteen ovat ristiriitaisia. Systeemisesti annettu salbutamoli (600 mikrog laskimoon 2 tunnin ajan) samanaikaisesti annetun atomoksetiinin kanssa (60 mg x 2/vrk viiden päivän ajan) aiheutti sykkeen ja verenpaineen nousua. Tämä vaikutus oli voimakkaimmillaan salbutamolien ja atomoksetiinin ensimmäisen samanaikaisen annon jälkeen, mutta tämä vaikutus palautui lähelle lähtötasoa 8 tunnin kuluttua. Kuitenkin erillisessä tutkimuksessa terveillä aasialaisilla aikuisilla, jotka olivat nopeita atomoksetiinin metaboloijia, tavallisen inhaloitavan salbutamoliannoksen (200 mikrog) vaikutukset verenpaineeseen ja sykkeeseen eivät voimistuneet, kun tutkimushenkilöt saivat lyhyen aikaa samanaikaisesti atomoksetiinia (80 mg x 1/vrk viiden päivän ajan). Vastaavasti useiden salbutamoli-inhalaatioiden (800 mikrog) jälkeen syke pysyi samana riippumatta siitä, annettiin atomoksetiinia vai ei.

Sykkeen ja verenpaineen 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 muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (esim. neuroleptit, ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, moksifloksasiini, erytromysiini, metadoni, meflokiini, trisykliset masennuslääkkeet, litium tai sisapridi) sekä elektrolyytitasapainoon 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 kouristuskyynystä (esim. trisykliset masennus- tai SSRI-lääkkeet, neuroleptit, fentiatsiinit 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 tehokkuutta. Verenpainetta on seurattava. Jos verenpaineessa on huomattavia muutoksia, atomoksetiinin tai verenpainelääkkeen antoa on ehkä arvioitava uudelleen.

Verenpainetta nostavat lääkkeet

Atomoksetiinin ja verenpainetta nostavien lääkkeiden (kuten salbutamolin) samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta mahdollisten verenpainevaikutusten takia. Verenpainetta on seurattava. Jos verenpaineessa on huomattavia muutoksia, joko atomoksetiinin 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 fenyyliefriini.

Mahan happamuuteen vaikuttavat lääkeaineet

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

Lääkeaineet, jotka sitoutuvat suuressa määrin plasman proteiineihin

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Raskaudenaikaisesta atomoksetiiniä käytöstä on vähän kliinistä tietoa. Tiedot eivät riitä osoittamaan atomoksetiinin ja raskauden- ja/tai imetyksenaikaisen haitan yhteyttä tai sen puuttumista. Atomoksetiinia ei pidä 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 ihmisen rintamaitoon. Koska tietoa ei ole, atomoksetiinia pitää välttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoa atomoksetiinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on vähän. Atomoxetin Orion -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Atomoksetiiniin on liitetty plaseboa enemmän väsymystä, uneliaisuutta ja huimausta pediatrisilla ja aikuispotilailla. Potilaita tulee neuvota 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

Pediatrisille potilaille 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 % päänsärlyn, 0,2 % vatsakivun ja 0,0 % ruokahalun heikkenemisen kohdalla). Vatsakipu ja ruokahalun väheneminen ovat yleensä ohimeneviä.

Ruokahalun heikkenemiseen liittyen joidenkin potilaiden pituuskasvu ja painonnousu hidastuivat hoidon alkuvaiheessa. Keskimäärin tarkasteltuna alkuvaiheen pituuskasvun ja painonnousun hidastumisen jälkeen atomoksetiinia saaneiden potilaiden pituus ja paino palasivat pitkäaikaishoidossa ryhmän lähtötasotietoihin perustuvan ennusteen mukaiselle keskimääräiselle 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 pediatriisille potilaille 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 mahdollisesti 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

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

| Elinryhmä | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|---|--|---|---|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun väheneminen | Ruokahaluttomuus (anoreksia) | | |
| Psyykkiset häiriöt | | Ärtisyys, mielialanvaihtelut, unettomuus ³ , agitaatio*, ahdistuneisuus, masennus ja masentunut mieliala*, nykimishäiriö* | Itsemurhiin liittyvät tapahtumat, aggressio, vihamielisyys, 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) | |
| Ruoansulatuselimestö | 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 kudος | | Dermatiitti, kutina, ihottuma | Runsas hikoilu, allergiset reaktiot | |
| Munuaiset ja virtsatie t | | | | Virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | | Priapismi, genitaalialueen kipu miehillä |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus, vetämättömyys, rintakipu (ks. kohta 4.4) | Astenia | |
| Tutkimukset | Kohonnut verenpaine ⁴ , kohonnut sydämen syke ⁴ | Painonlasku | | |

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

² Mukaan lukien sedaatio.

³ Mukaan lukien vaikeus nukahtaa, vaikeus pysyä unessa, liian varhainen herääminen aamulla.

⁴ Sydämen syke- ja verenpaine-lyödykset 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): 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 % PM), 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: ruoansulatuselimistö, 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 heikentyntä 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

Esiintyvyyssarvot: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin 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 mieliala*, ahdistuneisuus | Itsemurhiin liittyvät tapahtumat*, aggressio, vihamielisyys sekä emotionaalinen epävakaisuus*, rauhattomuus, nykimishäiriö* | Psykoosi (myös hallusinaatiot)* |

| Elinryhmä | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|---|--|---|---|
| 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) | |
| Ruoansulatus-elimistö | Suun kuivuminen, pahoinvointi | Vatsakipu ¹ , ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, oksentelu | | |
| Maksa ja sappi | | | | Poikkeavia/suuren tunteita maksan arvoja, keltaisuus, hepatiitti, maksavaurio, akuutti maksan vajaatoiminta, suurentunut veren bilirubiiniarvo* |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Dermatiitti, runsas hikoilu, ihottuma | Allergiset reaktiot ⁴ , kutina, urtikaria | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihasspasmit | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaaminen, virtsaamisen aloitusvaikeudet, virtsaumpi | Virtsapakko | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | Dysmenorrea, ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt, prostatiitti, genitaalialueen kipu miehillä | Ejakulaation puuttuminen, epäsäännölliset kuukautiset, orgasmihäiriöt | Priapismi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | 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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja 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 atomoksetiinilla (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,

vertailuvalmisteseeseen näytti liittyvän parempi hoitovaste kuin atomoksetiinivalmisteseeseen. 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 oireipisteissä lähtötilanteesta lopputapahtumaan atomoksetiini- ja plaseboryhmän välillä. Jokaisessa kuudessa tutkimuksessa atomoksetiini oli tilastollisesti merkittävästi parempi kuin plasebo lievittämään ADHD:n merkkejä ja oireita (taulukko 1). Kaikissa kuudessa lyhytaikaistutkimuksessa atomoksetiinia saaneiden potilaiden yleistila kohentui tilastollisesti merkittävästi CGI-S-mittarilla arvioituna (clinical global impression of severity) lopputapahtumassa plaseboon verrattuna. ADHD:n liittynyt toimintakyky parani tilastollisesti merkittävästi 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 lähtötilanteeseen potilailla, joilta oli saatu ainakin yksi lähtötilanteen 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 | | | |
| Pitkäaikais tutkimukset | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | |

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 lähtötilanteen jälkeisiä 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 vastekriteerit 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 %) | < 0,00 |
| PBO | 652 | 283 (43,4 %) | | 851 | 215 (25,3 %) | 1 |
| Yhdistetyt pitkäaikaiset tutkimukset^a | | | | | | |
| ATX | 758 | 482 (63,6 %) | < 0,001 | 663 | 292 (44,0 %) | < 0,00 |
| PBO | 611 | 301 (49,3 %) | | 557 | 175 (31,4 %) | 1 |

^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 atomoksetiiniryhmän 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/QT_c-tutkimus

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

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet atomoksetiinkapseleiden ja oraaliuoksen olevan bioekvivalentteja.

Imeytyminen

Suun kautta otettuna atomoksetiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua annosta. Suun kautta otetun atomoksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus vaihteli 63 %:sta 94 %:iin riippuen vähäisen 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. Pääasiallisin oksidatiivinen metaboliitti on 4-hydroksiatomoksetiini, joka glukuronoiduu 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 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 pienentää atomoksetiinin puhdistumaa, lisää altistusta atomoksetiinille (AUC kaksinkertaistuu kohtalaisessa ja nelinkertaistuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa) ja pidentää atomoksetiinin puoliintumisaikaa sellaisilla potilailla ja terveillä verrokeilla, jotka ovat nopeita CYP2D6-metaboloijia. 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 vajaatoimintapotilailla (ESRD) olivat yleensä korkeammat kuin terveiden vapaaehtoisten: C_{max} 7 % suurempi ja $AUC_{0-\infty}$ 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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan 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 neurobehavioraaliseen 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 tai lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Tiineille kaniineille annettiin atomoksetiinia letkuruokinnalla enintään 100 mg/kg/vrk koko organogeneesin ajan. Tällä annoksella yhdessä kolmesta tutkimuksesta havaittiin elävien sikiöiden lukumäärän vähenemistä, varhaisvaiheen resorption lisääntymistä, kaulavaltimon epätyypillisen alkukohdan ja solisvaltimon puuttumisen lievää lisääntymistä. Näitä löydöksiä havaittiin annoksilla, jotka olivat emolle lievästi toksisia. Näiden löydösten ilmaantuvuus on aiempien 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 ihmiselle tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Maissitärkkelys
Simetikoniemulsio

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Puhdistettu vesi
Rautaoksidi, keltainen (E172) (vain 18 mg, 60 mg, 80 mg ja 100 mg kapselit)
Indigokarmiini (E132) (vain 25 mg, 40 mg ja 60 mg kapselit)
Rautaoksidi, punainen (E172) (vain 80 mg ja 100 mg kapselit)

Painoväri

Shellakka (E904)
Rautaoksidi, musta (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 pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PVdC/Alu-läpipainopakkaukset, joissa on 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98 tai 100 kapselia.

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 huuhdotaan välittömästi vedellä ja kysytään terveydenhoidon ammattilaisen neuvoa. Kätet ja lääkkeen kanssa mahdollisesti kosketuksiin joutuneet pinnat pestään mahdollisimman pian.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 35383
18 mg: 35384
25 mg: 35385
40 mg: 35386
60 mg: 35387
80 mg: 35388
100 mg: 35389

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.6.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atomoxetin Orion 10 mg hårda kapslar
Atomoxetin Orion 18 mg hårda kapslar
Atomoxetin Orion 25 mg hårda kapslar
Atomoxetin Orion 40 mg hårda kapslar
Atomoxetin Orion 60 mg hårda kapslar
Atomoxetin Orion 80 mg hårda kapslar
Atomoxetin Orion 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atomoxetin Orion 10 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 10 mg atomoxetin.
Atomoxetin Orion 18 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 18 mg atomoxetin.
Atomoxetin Orion 25 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 25 mg atomoxetin.
Atomoxetin Orion 40 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 40 mg atomoxetin.
Atomoxetin Orion 60 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 60 mg atomoxetin.
Atomoxetin Orion 80 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 80 mg atomoxetin.
Atomoxetin Orion 100 mg: varje hård kapsel innehåller atomoxetinhydroklorid motsvarande 100 mg atomoxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

10 mg: hård kapsel, ogenomskinlig, vit överdel och underdel, märkt med "AT" och "10" i svart bläck, längd 11 mm.

18 mg: hård kapsel, gyllene överdel/ogenomskinlig vit underdel, märkt med "AT" och "18" i svart bläck, längd 14 mm.

25 mg: hård kapsel, ogenomskinlig blå överdel/ogenomskinlig vit underdel, märkt med "AT" och "25" i svart bläck, längd 14 mm.

40 mg: hård kapsel, ogenomskinlig blå överdel och underdel, märkt med "AT" och "40" i svart black, längd 18 mm.

60 mg: hård kapsel, ogenomskinlig blå överdel/gyllene underdel, märkt med "AT" och "60" i svart bläck, längd 19 mm.

80 mg: hård kapsel, ogenomskinlig brun överdel/ogenomskinlig vit underdel, märkt med "AT" och "80" i svart bläck, längd 21 mm.

100 mg: hård kapsel, ogenomskinlig brun överdel och underdel, märkt med "AT" och "100" i svart bläck, längd 23 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atomoxetin Orion är indicerat 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 skall påbörjas av en läkare som är specialiserad på behandling av ADHD, så som barnläkare, barn/ungdomspsykiater, eller psykiater. Diagnos skall 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 Atomoxetin Orion 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 skall 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 indicerad för alla patienter med detta syndrom. Beslut att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av symtomens och funktionsnedsättningens svårighetsgrad och varaktighet i förhållande till patientens ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Atomoxetin Orion kan ges som en enkeldos på morgonen. Patienter som inte svarar kliniskt tillfredsställande (tolerans [t.ex. illamående eller somnolens] eller effekt) när Atomoxetin Orion ges som enkeldos kan eventuellt ha nytta av att dela upp dosen 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.

Dosering till 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).

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.

Behandling med Atomoxetin Orion 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.

Särskilda patientgrupper

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. Atomoxetin Orion 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 avsnitten 4.8 och 5.2). Till patienter med denna genotyp kan en lägre startdos och en långsammare upptitrering av dosen övervägas.

Äldre

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

Pediatrik population under 6 års ålder

Säkerhet och effekt av atomoxetin hos barn yngre än 6 år har inte fastställts. Atomoxetin Orion skall därför inte användas till barn yngre än 6 år (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

För oral användning. Atomoxetin Orion kan intas oberoende av måltid.

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 skall 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, Kardiovaskulära effekter). Allvarliga kardiovaskulära sjukdomar kan inkludera svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och kanalopatier (sjukdomar som orsakas av dysfunktion i jonkanaler). Allvarlig cerebrovaskulär sjukdom kan inkludera cerebral aneurysm eller stroke.

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

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 skall 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 mmHg) (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 mmHg 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 så som 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 inte användas till patienter med svår kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.3, Allvarlig kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom). Atomoxetin bör användas med försiktighet hos patienter med medicinska tillstånd som kan förvärras av ökning av 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 avsnitten 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. Atomoxetin Orion skall sättas ut hos patienter med ikterus eller med laboratorievärden som visar tecken på leverskada, och skall inte återinsättas.

Psykotiska eller maniska symptom

Behandling med normala doser av atomoxetin kan orsaka akuta psykotiska eller maniska symptom, t.ex. hallucinationer, vanföreställningar, mani eller agitation hos patienter, även hos dem som aldrig tidigare haft psykotisk sjukdom eller mani. Om sådana symptom uppträder kan man misstänka att de orsakas av atomoxetin, och utsättning av behandlingen bör övervägas. Risken att Atomoxetin Orion kan förvärra existerande psykotiska eller maniska symptom 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 skall övervakas noggrant med avseende på uppkomst eller förvärrat aggressivt beteende, fientlighet och emotionell labilitet.

Allergiska reaktioner

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

Kramper

Kramper utgör en möjlig risk vid behandling med Atomoxetin Orion. Försiktighet bör iakttas då behandling med atomoxetin påbörjas hos patienter med känd benägenhet för kramper. Utsättning skall 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 marknadsföringens början 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.

Pediatrik population under 6 års ålder:

Atomoxetin skall inte användas till barn yngre än 6 år, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna åldersgrupp.

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).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på atomoxetin

MAO-hämmare

Atomoxetin skall 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 timmars period. 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 Orion. 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 läkemedel 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 skall 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 på förmågan att framföra fordon och handha maskiner är begränsade. Atomoxetin 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 skall rådas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller handhavande av riskfyllda 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 läkemedlet 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 ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) |
|--|--|---|---|---|
| Metabolism och nutrition | Minskad aptit | Anorexi (aptitlöshet) | | |
| Psykiska störningar | | Irritabilitet, humörsvägningar, sömnlöshet ³ , agitation*, ångest depression och nedstämdhet*, tics* | Självordsrelaterade händelser, aggression, fientlighet, emotionell labilitet*, psykos (inkluderande hallucinationer)* | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk, somnolens ² | Yrsel | Synkope, tremor, migrän, parestesi,* hypoestesi,* kramper** | |
| Ögon | | Mydriasis | Dimsyn | |
| Hjärtat | | | Hjärtklappning, sinustakykardi, QT-förlängning** | |
| Blodkärl | | | | Raynauds fenomen |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Dyspné (se avsnitt 4.4) | |
| Magtarmkanalen | Buksmärt ¹ , kräkning, illamående | Förstoppning, dyspepsi | | |
| Lever och gallvägar | | | Förhöjt bilirubin i blodet* | Onormala/ förhöjda leverfunktionsvärden, ikterus, hepatit, leverskada, akut leversvikt* |
| Hud och subkutan vävnad | | Dermatit, klåda, utslag | Hyperhidros, allergiska reaktioner | |
| Njurar och urinvägar | | | | Blåstömning- |

| Organsystem | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10) | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|--|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | svårigheter, urinretention |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | | Priapism, manlig genital smärta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Utmattning, 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 epigastrium.

² Inkluderar även sedering.

³ Inkluderar insomningssvårigheter, försämrad sömnkvalitet under natten och tidigt morgonuppvaknande.

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

* Se avsnitt 4.4

** Se avsnitten 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 insomningssvårigheter, 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 (≥ 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 ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) |
|--|--------------------------------|--|---|--|
| Metabolism och nutrition | Minskad aptit | | | |
| Psykiska störningar | Sömnlöshet ² | Agitation*, minskad libido, sömnstörning, depression och nedstämdhet,* ångest | Självmoordsrelaterade händelser,* aggression, fientlighet och emotionell labilitet,* rastlöshet, tics* | Psykos (inkluderande hallucinationer)* |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Yrsel, dysgeusi, parestesi, sommelens (inkluderande sedering), tremor | Synkope, migrän, hypoestesi* | Kramper** |
| Ögon | | | Dimsyn | |
| Hjärtat | | 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 | Buksmärt ¹ , förstoppning, dyspepsi, flatulens, kräkningar | | |
| Lever och gallvägar | | | | Onormala/förhöjda lever- funktionsvärden, ikterus, hepatit, leverskada, akut leversvikt, förhöjt bilirubin i blodet* |
| Hud och subkutan vävnad | | Dermatit, hyperhidros, utslag | Allergiska reaktioner ⁴ . klåda, urtikaria | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | Muskelspasm | |
| Njurar och urinvägar | | Dysuri, pollakiuri, blåstömnings- | Urinträngningar | |

| Organsystem | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10) | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|---|---|---|-----------------------------------|
| | | svårigheter, urinretention | | |
| 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, skakis, 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 epigastrium.

² Inkluderar även insomningssvårigheter, försämrade 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 avsnitten 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), försämrade sömnkvalitet under natten (5,4 % långsamma metaboliserare, 2,7 % snabba metaboliserare), tidigt morgonuppvaknande (3 % långsamma metaboliserare, 0,9 % of 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-fatale 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:Psykoanaleptika, centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06BA09

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 metaboliserares och 0,1 % av atomoxetins koncentration hos långsamma metaboliserares). N-desmetylatomoxetin har en betydligt lägre farmakologisk aktivitet än atomoxetin. Hos snabba metaboliserares cirkulerar det i lägre koncentrationer i plasma och hos långsamma metaboliserares cirkulerar det vid jämvikt i jämförbara koncentrationer som moderssubstanten.

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) | | | | | | |
|----------------------|------------|---|---------------------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|
| | | N | CAARS-Inv:SV eller AISRS ^a | | CGI-S | | AAQoL | |
| Studie | Behandling | | Genomsnittlig förändring | p-värde | Genomsnittlig förändring | p-värde | Genomsnittlig förändring | p-värde |
| 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.

^a ADHD symtomskala; resultat som visas för LYBY studien är AISRS; resultat för alla andra är CAARS-Inv:SV.

I sensitivitetsanalyser som använder metoden basline-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 placebobehandlade patienter (tabell Y).

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

| Grupp | Behandling | Respons definierat som förbättring av minst 1 poäng i CGL-S | | | Respons definierat som 40 % förbättring av CAARS-Inv:SVat | | |
|--|------------|---|--------------|---------|---|--------------|---------|
| | | 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 %) | |

^a Inkluderar 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.

Farmakokinetiska studier har visat att atomoxetin kapslar och oral lösning är bioekvivalenta.

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 metaboliserare och 21 timmar för långsamma metaboliserare. 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 metaboliserare.

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 metaboliserare). 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

Prekliniska data tyder inte på någon särskild risk för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet eller reproduktion och utveckling. 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-metaboliserare.

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 bitestikelets 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 organogenesisen. 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 metaboliserare och 0,4 gånger högre hos CYP2D6 långsamma metaboliserare 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

Majsstärkelse
Simetikon emulsion

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Renat vatten
Gul järnoxid (E172) (18 mg, 60 mg, 80 mg och 100 mg kapslar)
Indigokarmin (E132) (25 mg, 40 mg och 60 mg kapslar)
Röd järnoxid (E172) (80 mg och 100 mg kapslar)

Tryckfärg
Shellack (E904)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/Alu blister innehållande 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslarna skall 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.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg hårda kapslar: 35383
18 mg hårda kapslar: 35384
25 mg hårda kapslar: 35385
40 mg hårda kapslar: 35386
60 mg hårda kapslar: 35387
80 mg hårda kapslar: 35388
100 mg hårda kapslar: 35389

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.6.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.8.2023