

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atomoxetin Medical Valley 10 mg hårda kapslar
Atomoxetin Medical Valley 18 mg hårda kapslar
Atomoxetin Medical Valley 25 mg hårda kapslar
Atomoxetin Medical Valley 40 mg hårda kapslar
Atomoxetin Medical Valley 60 mg hårda kapslar
Atomoxetin Medical Valley 80 mg hårda kapslar
Atomoxetin Medical Valley 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atomoxetin Medical Valley 10 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 10 mg atomoxetin motsvarande 11,43 mg atomoxetinhydroklorid.

Atomoxetin Medical Valley 18 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 18 mg atomoxetin motsvarande 20,57 mg atomoxetinhydroklorid.

Atomoxetin Medical Valley 25 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 25 mg atomoxetin motsvarande 28,57 mg atomoxetinhydroklorid.

Atomoxetin Medical Valley 40 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 40 mg atomoxetin motsvarande 45,71 mg atomoxetinhydroklorid.

Atomoxetin Medical Valley 60 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 60 mg atomoxetin motsvarande 68,57 mg atomoxetinhydroklorid.

Atomoxetin Medical Valley 80 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 80 mg atomoxetin motsvarande 91,42 mg atomoxetinhydroklorid.

Atomoxetin Medical Valley 100 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 100 mg atomoxetin motsvarande 114,28 mg atomoxetinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Atomoxetin Medical Valley 10 mg hårda kapslar
Hård gelatinkapsel, storlek 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, vit överdel märkt med "10" i svart bläck och ogenomskinlig, vit underdel märkt med "mg" i svart bläck.

Atomoxetin Medical Valley 18 mg hårda kapslar
Hård gelatinkapsel, storlek 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, gul överdel märkt med "18" i svart bläck och ogenomskinlig, vit underdel märkt med "mg" i svart bläck.

Atomoxetin Medical Valley 25 mg hårda kapslar
Hård gelatinkapsel, storlek 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, blå överdel märkt med "25" i svart bläck och ogenomskinlig vit underdel märkt med "mg" i svart bläck.

Atomoxetin Medical Valley 40 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek 3 ($15,7 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, blå överdel märkt med "40" i svart bläck och ogenomskinlig, blå underdel märkt med "mg" i svart bläck.

Atomoxetin Medical Valley 60 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek 2 ($17,6 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, blå överdel märkt med "60" i svart bläck och ogenomskinlig, gul underdel märkt med "mg" i svart bläck.

Atomoxetin Medical Valley 80 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek 2 ($17,6 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, brun överdel märkt med "80" i svart bläck och ogenomskinlig, vit underdel märkt med "mg" i svart bläck.

Atomoxetin Medical Valley 100 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek 1 ($19,1 \pm 0,4$ mm lång), som innehåller vitt pulver, ogenomskinlig, brun överdel märkt med "100" i svart bläck och ogenomskinlig, brun underdel märkt med "mg" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atomoxetin Medical Valley 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 Medical Valley 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 Medical Valley kan ges som en enkeldos på morgonen. Patienter som inte svarar kliniskt tillfredsställande (tolerans [t.ex. illamående eller somnolens] eller effekt) när Atomoxetin Medical Valley 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 Medical Valley 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

Äldre:

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

Leverinsufficiens:

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

Njurinsufficiens:

Individer med terminal njursvikt uppvisade högre systemisk exponering av atomoxetin än friska individer (cirka 65 % ökning), men det förelåg ingen skillnad efter att exponeringen korrigerats för den givna dosen per kilogram. Atomoxetin Medical Valley kan därför ges i vanlig doseringsregim till

ADHD-patienter med terminal njursvikt eller lägre grad av njursufficiens. 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.

Pediatrisk population under 6 års ålder:

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

Administreringssätt

För oral användning.

Atomoxetin Medical Valley kan intas oberoende av måltid.

Kapslarna ska inte öppnas och innehållet i kapseln ska inte tas ur och intas på annat sätt.

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, 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 självmordsrelaterat beteende som en mindre vanlig biverkan, men förekom 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 självmordsrelaterat beteende mellan atomoxetin och placebo. Patienter som behandlas för ADHD skall noga övervakas med avseende på uppkomst eller förvärrat självmordsrelaterat beteende.

Plötslig död och hjärtfel:

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

Kardiovaskulära effekter:

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

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

Patienter som utvecklar symtom som hjärklappning, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom 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 hjärtsjukdom, samtidig behandling med läkemedel som höjer blodtrycket) bör bedömas vid varje besök för neurologiska tecken och symtom 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 Medical Valley skall sättas ut hos patienter med ikterus eller med laboratorievärden som visar tecken på leverskada, och skall inte återinsättas.

Serotonergt syndrom:

Serotonergt syndrom har rapporterats efter samtidig användning av atomoxetin och andra serotonerga läkemedel (t.ex. serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare [SNRI], selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI], andra SNRI, triptaner, opioider och tricykliska och tetracykliska antidepressiva medel). Om samtidig användning av atomoxetin och ett serotonergt läkemedel är motiverat, är det viktigt att symtomen på serotonergt syndrom upptäcks snabbt. Dessa symtom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära abnormiteter och/eller gastrointestinala symtom.

Vid misstanke om serotonergt syndrom bör en dosreduktion eller utsättning av behandlingen övervägas beroende på hur allvarliga symtomen är.

Psykotiska eller maniska symtom:

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

Aggressivt beteende, fientlighet eller emotionell labilitet:

Fientlighet (främst aggression, trots och ilska) observerades oftare i kliniska studier bland barn, ungdomar och vuxna som behandlades med atomoxetin, jämfört med dem som fick placebo.

Emotionell labilitet observerades oftare i kliniska studier bland barn som behandlades med atomoxetin jämfört med placebo. Patienter skall övervakas noggrant med avseende på uppkomst eller förvärrat aggressivt beteende, fientlighet och emotionell labilitet.

Allvarliga fall har rapporterats hos pediatrika patienter, inklusive rapporter om fysisk misshandel eller hotfullt beteende och tankar på att skada andra. Familjer och vårdgivare till pediatrika patienter som behandlas med atomoxetin ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om signifikanta förändringar i humör eller beteendemönster noteras, särskilt efter påbörjad behandling eller efter att dosen ändrats. Läkare bör utvärdera behovet av dosjustering eller utsättning av behandlingen hos patienter som upplever beteendeförändringar.

Allergiska reaktioner:

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

Okulär irritation:

Kapslarna är inte avsedda att öppnas. Atomoxetin kan irritera ögonen. Om innehållet i en kapsel kommer i kontakt med ögonen, ska det drabbade ögat omedelbart spolas med vatten, och medicinsk rådgivning kontaktas. Händer och annat som kan ha kontaminerats ska spolas av så snart som möjligt.

Kramper:

Kramper utgör en möjlig risk vid behandling med atomoxetin. 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 iakttas 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 β_2 -agonister):

Atomoxetin bör ges med försiktighet till patienter som behandlas med höga doser salbutamol (eller andra β_2 -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 inhaled 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 β_2 -agonister) i händelse av betydande höjningar av hjärtfrekvens och blodtryck under samtidig behandling med dessa läkemedel.

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

Kramper utgör en möjlig risk vid behandling med atomoxetin. Försiktighet bör iakttas 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 iakttas vid utsättning av samtidig behandling med benzodiazepiner med avseende på potentiella kramper vid utsättning.

Blodtryckssänkande läkemedel:

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

Blodtryckshöjande medel eller läkemedel som ökar blodtrycket:

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

Läkemedel som påverkar noradrenalin:

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

Serotonerga läkemedel

Atomoxetin ska användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), opioider som tramadol och tetracykliska eller tricykliska antidepressiva medel eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkar magens pH:

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

Läkemedel som är högggradigt plasmaproteinbundna:

Studier *in vitro* utfördes i terapeutiska koncentrationer med atomoxetin och andra högggradigt 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

Pediatrisk 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 0,1 %, 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Anorexi (aptitlöshet)			
Psyksiska störningar		Irritabilitet, humörsvängningar, sömnlöshet ³ , agitation*, ångest, depression och nedstämdhet*, tics*	Självmondsrelaterade händelser, aggression, fientlighet, emotionell labilitet*, psykos (inkluderande hallucinationer)*		Bruxism
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, bröstskorg och mediastinum			Dyspné (se avsnitt 4.4)		
Magtarmkanalen	Buksmärt ¹ , kräkning, illamående	Förstoppning, dyspepsi			
Lever och gallvägar			Förhöjt bilirubin i blodet*	Onormala/ förhöjda lever- funktions- värden, ikterus, hepatit, leverskada, akut leversvikt*	
Hud och subkutan vävnad		Dermatit, klåda, utslag	Hyperhidros, allergiska reaktioner		
Njurar och urinvägar				Blåstöm- nings- svårigheter, urinretention	
Reproduktions- organ och bröstkörtel				Priapism, manlig genital smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Utmattning, letargi, bröstmärta (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), viktninskning (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), sederig (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 viktninskning hos långsamma metaboliserare (medelvärde 1,1 kg långsamma metaboliserare, medelvärde 0,6 kg snabba metaboliserare).

Vuxna:

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier på vuxna med ADHD hade följande organsystem den högsta frekvensen biverkningar under behandling med atomoxetin: magtarmkanalen, nervsystemet och psykiska störningar. De vanligast rapporterade biverkningarna ($\geq 5\%$) var minskad aptit (14,9 %), sömnlöshet (11,3 %), huvudvärk (16,3 %), muntorrhet (18,4 %) och illamående (26,7 %). Majoriteten av dessa biverkningar var milda eller måttliga och de allvarliga biverkningar som rapporterades mest frekvent var illamående, sömnlöshet, utmattning och huvudvärk. Problem med urinretention eller svårighet att tömma blåsan hos vuxna bör betraktas som potentiellt relaterade till atomoxetin.

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

Biverkningar i tabellform

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

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Minskad aptit			
Psykiska störningar	Sömnlöshet ²	Agitation*, minskad libido, sömnstörning, depression och nedstämdhet*, ångest	Självmondsrelaterade händelser*, aggression, fientlighet och emotionell labilitet*, rastlöshet, tics*	Psykos (inkluderande hallucinationer)*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dysgeusi, parestesi, somnolens (inkluderande sederig), tremor	Synkope, migrän, hypoestesi*	Kramper**
Ögon			Dimsyn	
Hjärtat		Hjärtklappning, takykardi	QT-förlängning**	
Blodkär		Rodnad, värmevallning	Kalla händer och fötter	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröst-			Dyspné (se avsnitt 4.4)	

korg och mediastinum				
Magtarmkanalen	Muntorrhet, illamående	Buksmäta 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-svårigheter, urinretention	Urinträngningar	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré, ejakulationsstörning, erektil dysfunktion, prostatit, manlig genital smärta	Ejakulationsoförmåga, oregelbunden menstruation, onormal orgasm	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället		Asteni, utmattning, letargi, frossa, skakis, irritation, törst.	Känna sig kall, bröstsmärta (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, försämrad sömnkvalitet under natten och tidigt morgonuppvaknande.

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

⁴ Inkluderar anafylaktiska reaktioner och angioneurotiskt ödem.

*Se avsnitt 4.4

**Se 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), försämrad 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Icke-fatala fall av akuta och kroniska överdoseringar har förekommit med enbart atomoxetin efter det att atomoxetin börjat marknadsföras. De vanligast rapporterade symtomen vid akut och kronisk överdosering är gastrointestinala symtom, somnolens, yrsel, tremor och onormalt beteende. Hyperaktivitet och agitation har också rapporterats. Tecken och symtom förenliga med lätt till måttlig sympatisk nervstimulering (t ex takykardi, förhöjt blodtryck, mydriasis, muntorrhet) har också observerats och rapporter om klåda och utslag har inkommit. De flesta händelserna var milda till måttliga. I vissa överdoseringsfall med atomoxetin har kramper och i mycket sällsynta fall QT-förlängning och serotonergt syndrom 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: N06B A09.

Verkningsmekanism och Farmakodynamisk effekt

Atomoxetin är en mycket selektiv och potent hämmare av presynaptiska noradrenerga transportörer, vilket är dess troliga verkningsmekanism. Det påverkar inte direkt transportörerna av serotonin och dopamin. Atomoxetin binds i mycket liten utsträckning till andra noradrenerga receptorer och transportörer eller receptorer av andra neurotransmittorer. Atomoxetin har två oxidativa huvudmetaboliter: 4-hydroxiatomoxetin och N-desmetylatomoxetin. 4-hydroxiatomoxetin är

ekvipotent med atomoxetin avseende hämning av noradrenerga transportörer, men till skillnad mot atomoxetin, har denna metabolit också en något hämmande effekt på serotonintransportörerna. Emellertid är effekten på dessa transportörer troligtvis minimal, eftersom huvuddelen av 4-hydroxiatomoxetin metaboliseras vidare och cirkulerar således i mycket lägre koncentration i plasma (1 % av atomoxetins koncentration hos snabba metaboliserare och 0,1 % av atomoxetins koncentration hos långsamma metaboliserare). N-desmetylatomoxetin har en betydligt lägre farmakologisk aktivitet än atomoxetin. Hos snabba metaboliserare cirkulerar det i lägre koncentrationer i plasma och hos långsamma metaboliserare cirkulerar det vid jämvikt i jämförbara koncentrationer som 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 5000 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 4800 vuxna som uppfyllt DSM-IVs diagnoskriterier för ADHD. Den akuta effekten av atomoxetin vid behandling av vuxna har fastställts i sex randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier som pågick i 10 till 16 veckor. Tecken och symtom på ADHD utvärderades genom att jämföra den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet till studiens slut hos atomoxetin- och placebobehandlade patienter. I alla sex studierna var atomoxetin statistiskt signifikant överlägset placebo att reducera tecken och symtom på ADHD (tabell X). Patienter som behandlades med atomoxetin hade statistiskt signifikant större förbättringar uppmätt med Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) vid studiens slut jämfört med placebobehandlade

patienter i alla de sex akuta studierna. Patienter som behandlades med atomoxetin hade även statistiskt signifikant förbättring i ADHD-relaterad funktion i de tre akuta studierna där detta utvärderades (tabell X). Långtidseffekt bekräftades i två sexmånaders placebokontrollerade studier, men inte i en tredje (tabell X).

Tabell X Genomsnittlig förändring i effekt i placebokontrollerade studier

		Förändring hos patienter med minst ett mätvärde efter studiens start (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV eller AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Studie	Behan dling	N	Genomsnittli g 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 baseline-observation-carried-forward för patienter utan något mätvärde efter studiens start (dvs. alla patienter som behandlas), överensstämde resultaten med resultaten som visas i tabell X.

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

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

		Respons definierat som förbättring av minst 1 poäng i CGI-S			Respons definierat som 40 % förbättring av CAARS-Inv:SVat		
Grupp	Behandling	N	n (%)	p-värde	N	n (%)	p-värde

Poolade akuta studier^a							
	ATX PBO	640 652	401 (62,7 %) 283 (43,4 %)	<0,001	841 851	347 (41,3 %) 215 (25,3 %)	<0,001
Poolade långtidsstudier^a							
	ATX PBO	758 611	482 (63,6 %) 301 (49,3 %)	<0,001	663 557	292 (44,0 %) 175 (31,4 %)	<0,001

^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 placebobebehandlade 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.

Elimination

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.

Linjär/icke-linjär farmakokinetik

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 modersubstansen 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 bitestikelns vikt och spermieantal. Däremot såg man inga effekter på fertilitet och fortplantningsförmåga. Relevansen av dessa data för människa är okänd.

Dräktiga kaniner behandlades med upp till 100 mg/kg atomoxetin dagligen under organogenesen. I en av tre studier observerades vid den här dosen ett minskat antal födslar med levande avkomma, en ökning av tidig resorption samt en något högre frekvens av arteria carotis med atypiskt ursprung och frånvaro av arteria subclavia. Detta observerades vid doser som orsakade en lindrig toxicitet hos modern och är inom historiska kontrollvärden. NOEL (no effect level) var 30 mg/kg/dag. Hos kaniner var exponeringen (AUC) av obundet atomoxetin vid 100 mg/kg/dag ungefär 3,3 gånger högre hos CYP2D6 snabba 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

Pregelatiniserad majsstärkelse
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Dimetikon (350)

Kapselhölje

Atomoxetin Medical Valley 10 mg hårda kapslar

Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Atomoxetin Medical Valley 18 mg hårda kapslar

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

Atomoxetin Medical Valley 25 mg hårda kapslar

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

Atomoxetin Medical Valley 40 mg hårda kapslar

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

Atomoxetin Medical Valley 60 mg hårda kapslar

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

Atomoxetin Medical Valley 80 mg hårda kapslar

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

Atomoxetin Medical Valley 100 mg hårda kapslar

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

Renat vatten

Svart tryckfärg

Shellack-45 % (20 % esterifierad) i etanol

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PE/PCTFE-aluminium blister eller PA/AL/PVC- aluminiumblister förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

7, 14, 28, 30 och 56 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 53534

18 mg: 53535

25 mg: 53536

40 mg: 53537

60 mg: 53538

80 mg: 53539

100 mg: 53540

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-11-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-11-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-27