

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atomoxetine Teva 10 mg, harde capsules
Atomoxetine Teva 18 mg, harde capsules
Atomoxetine Teva 25 mg, harde capsules
Atomoxetine Teva 40 mg, harde capsules
Atomoxetine Teva 60 mg, harde capsules
Atomoxetine Teva 80 mg, harde capsules
Atomoxetine Teva 100 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 10 mg atomoxetine.
18 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 18 mg atomoxetine.
25 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 25 mg atomoxetine.
40 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 40 mg atomoxetine.
60 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 60 mg atomoxetine.
80 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 80 mg atomoxetine.
100 mg: Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 100 mg atomoxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Atomoxetine Teva 10 mg: harde capsule, maat 4 (14,3 mm x 5,31 mm), ondoorzichtig wit met inscriptie "A910" in zwarte inkt.

Atomoxetine Teva 18 mg: harde capsule, maat 3 (15,9 mm x 5,82 mm), met een ondoorzichtig gouden kap en ondoorzichtige witte romp met inscriptie "A918" in zwarte inkt.

Atomoxetine Teva 25 mg: harde capsule, maat 3 (15,9 mm x 5,82 mm), met een ondoorzichtig blauwe kap en ondoorzichtige witte romp met inscriptie "A925" in zwarte inkt.

Atomoxetine Teva 40 mg: harde capsule, maat 2 (18 mm x 6,35 mm), ondoorzichtig blauw met inscriptie "A940" in zwarte inkt.

Atomoxetine Teva 60 mg: harde capsule, maat 2 (18 mm x 6,35 mm), met een ondoorzichtig blauwe

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

kap en ondoorzichtige gouden romp met inscriptie "A960" in zwarte inkt.

Atomoxetine Teva 80 mg: harde capsule, maat 1 (19,4 mm x 6,91 mm), met een ondoorzichtig bruine kap en ondoorzichtige witte romp met inscriptie "A980" in zwarte inkt.

Atomoxetine Teva 100 mg: harde capsule, maat 0 (21,7 mm x 7,65 mm), ondoorzichtig bruin met inscriptie "A900" in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atomoxetine Teva is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij jongeren tot 18 jaar en bij volwassenen als onderdeel van een breed behandelprogramma. De behandeling moet worden gestart door een medisch specialist in de behandeling van ADHD, zoals een kinderarts, kinderen jeugdpsychiater of psychiater. De diagnose behoort te worden gesteld in overeenstemming met de actuele criteria van de DSM of richtlijnen van de ICD.

Bij volwassenen dient te worden bevestigd dat symptomen van ADHD reeds aanwezig waren in de kindertijd. Bekrachtiging door een derde partij is wenselijk en er dient niet met Atomoxetine Teva begonnen te worden als het bewijs van ADHD symptomen in de kindertijd onzeker is. De diagnose kan niet alleen worden gebaseerd op de aanwezigheid van een of meer symptomen van ADHD.

Gebaseerd op klinische beoordeling dienen patiënten ten minste matig ernstige ADHD te hebben, geïndiceerd door ten minste matige functionele beperking in 2 of meer milieu's (bijvoorbeeld op het gebied van sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verscheidene aspecten van iemands leven beïnvloeden.

Aanvullende informatie voor een veilig gebruik van dit geneesmiddel:

Een breed behandelprogramma omvat doorgaans psychologische, educatieve en sociale maatregelen en is gericht op het stabiliseren van patiënten met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals: chronisch kort de aandacht kunnen vasthouden, makkelijk afgeleid zijn, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische symptomen en abnormaal EEG. Het leren kan wel of niet verstoord zijn.

Farmacologische behandeling is niet geïndiceerd bij alle patiënten met dit syndroom en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken dient te zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst van de symptomen en beperkingen van de patiënt in relatie tot diens leeftijd en de persistentie van de

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosering pediatrische patiënten tot een lichaamsgewicht van 70 kg:

Atomoxetine Teva dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosis van ongeveer 0,5 mg/kg. De startdosis moet minimaal 7 dagen worden voortgezet, alvorens de dosis te verhogen op geleide van de klinische respons en verdraagbaarheid. De aanbevolen onderhoudsdosis is ongeveer 1,2 mg/kg/dag (afhankelijk van het gewicht van de patiënt en de beschikbare doseringssterkten van atomoxetine). Er is geen aanvullend voordeel aangetoond voor doses boven 1,2 mg/kg/dag. De veiligheid van enkelvoudige doses boven 1,8 mg/kg/dag en van totale dagelijkse doses boven 1,8 mg/kg is niet systematisch onderzocht. In sommige gevallen kan de behandeling op volwassen leeftijd voortgezet worden.

Dosering bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht boven 70 kg:

Atomoxetine Teva dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosis van 40 mg. De startdosis moet minimaal 7 dagen worden voortgezet, alvorens de dosis te verhogen op geleide van de klinische respons en verdraagbaarheid. De aanbevolen onderhoudsdosering is 80 mg. Er is geen aanvullend voordeel aangetoond voor doses boven 80 mg. De maximale aanbevolen totale dagelijkse dosis bedraagt 100 mg. De veiligheid van enkelvoudige doses boven de 120 mg en van totale dagelijkse doses boven de 150 mg is niet systematisch geëvalueerd.

Volwassenen:

Atomoxetine Teva dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosis van 40 mg. De startdosis moet minimaal 7 dagen worden voortgezet, alvorens de dosis te verhogen op geleide van klinische respons en verdraagbaarheid. De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis is 80 mg tot 100 mg. De maximale aanbevolen totale dagelijkse dosis is 100 mg. De veiligheid van enkelvoudige doses boven de 120 mg en van totale dagelijkse doses boven de 150 mg zijn niet systematisch geëvalueerd.

Aanvullende informatie voor een veilig gebruik van dit geneesmiddel:

Screening vóór de behandeling:

Voordat u Atomoxetine Teva voorschrijft is het noodzakelijk de relevante medische historie van de patiënt na te trekken en een baseline evaluatie te doen van zijn of haar cardiovasculaire status, inclusief bloeddruk en hartslag (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Controle tijdens de behandeling:

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

De cardiovasculaire status dient regelmatig gecontroleerd te worden en bloeddruk en pols dienen genoteerd te worden na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden. Voor pediatrische patiënten wordt het gebruik van een percentiel grafiek aanbevolen. Voor volwassenen dienen de huidige richtlijnen voor de behandeling van hypertensie gevolgd te worden (zie rubriek 4.4).

Stoppen van de behandeling:

In het onderzoeksprogramma zijn geen duidelijke onthoudings symptomen beschreven. Indien significante bijwerkingen optreden, kan atomoxetine abrupt worden gestaakt; in overige omstandigheden kan het gebruik van het geneesmiddel geleidelijk worden afgebouwd.

Behandeling met Atomoxetine Teva dient niet voor onbepaalde tijd te zijn. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling na 1 jaar dient opnieuw geëvalueerd te worden, in het bijzonder als de patiënt een stabiele en bevredigende respons heeft bereikt.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), dienen de start- en beoogde doses te worden verminderd tot 50% van de gebruikelijke dosis. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C), dienen de start- en beoogde doses te worden verminderd tot 25% van de gebruikelijke dosis (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Patiënten met nierziekte in het eindstadium vertoonden een hogere systemische blootstelling aan atomoxetine dan gezonde personen (een toename van ongeveer 65%), maar er bestond geen verschil wanneer de blootstelling werd gecorrigeerd naar dosis in mg/kg. Atomoxetine Teva kan dus worden toegediend aan ADHD-patiënten met nierziekte in het eindstadium of minder ernstige nierinsufficiëntie met gebruik van het normale doseringsregime. Atomoxetine kan bij patiënten met nierziekte in het eindstadium hypertensie verergeren (zie rubriek 5.2).

Ongeveer 7% van de blanke populatie heeft een genotype dat overeenkomt met een niet-functioneel CYP2D6 enzym (trage CYP2D6-metaboliseerders). Patiënten met dit genotype hebben een in veel hogere blootstelling aan atomoxetine vergeleken met patiënten die een functioneel enzym hebben. Trage metaboliseerders hebben daardoor een verhoogde kans op bijwerkingen (zie rubrieken 4.8 en 5.2). Voor patiënten met een bekend traag metabolisatie-genotype dient een lagere startdosering en een langzamere dosistitratie overwogen te worden.

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Ouderen

Het gebruik van atomoxetine bij patiënten boven de 65 jaar is niet systematisch geëvalueerd.

Pediatrische patiënten jonger dan zes jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Atomoxetine Teva zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom dient Atomoxetine Teva niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Atomoxetine Teva kan worden toegediend als een enkelvoudige dagelijkse dosis in de ochtend, met of zonder voedsel. Patiënten die geen bevredigende klinische respons bereiken (verdraagbaarheid [bijv. misselijkheid of slaperigheid] of werkzaamheid) bij het eenmaal daags innemen van Atomoxetine Teva, kunnen baat hebben bij tweemaaldaagse inname, in gelijk verdeelde doses in de ochtend en laat in de middag of vroeg in de avond.

De capsules mogen niet worden geopend en de inhoud van de capsules mag niet worden verwijderd en op een andere manier worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met mono-amine-oxidaseremmers (MAO-remmers). Atomoxetine mag niet worden gebruikt binnen minimaal 2 weken na het staken van een behandeling met MAO-remmers. Behandeling met MAO-remmers mag niet worden gestart binnen 2 weken na het staken van atomoxetine.

In klinische studies werd het gebruik van atomoxetine in verband gebracht met een toegenomen risico op mydriase en dient dan ook niet te worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom.

Atomoxetine mag niet worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik-cardiovasculaire effecten). Ernstige cardiovasculaire stoornissen zijn onder andere ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina pectoris, hemodynamische significante aangeboren hartziekte, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathieën (aandoeningen veroorzaakt door het disfunctioneren van ionkanalen). Ernstige

**ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

cerebrovasculaire stoornissen kunnen onder meer cerebraal aneurysma of beroerte omvatten.

Atomoxetine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met feochromocytoom of een voorgeschiedenis van feochromocytoom (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidaal gedrag

Suïcidaal gedrag (suïcide pogingen en suïcide gedachten) is gemeld bij met atomoxetine behandelde patiënten. In dubbelblinde klinische studies was suïcidaal gedrag zeldzaam, maar werd vaker waargenomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die behandeld werden met atomoxetine dan bij diegenen die behandeld werden met placebo, waarbij geen voorvallen waren. In dubbelblinde klinische studies bij volwassenen was er geen verschil in de frequentie van suïcide-gerelateerd gedrag tussen atomoxetine en placebo. Patiënten die voor ADHD behandeld worden, dienen met zorg gecontroleerd te worden op het optreden of verergeren van suïcidaal gedrag.

Plotselinge dood en reeds bestaande hartafwijkingen

Plotselinge dood is gemeld bij patiënten met structurele hartafwijkingen die gebruikelijke doses atomoxetine innamen. Hoewel sommige ernstige structurele hartafwijkingen zorgen voor een verhoogd risico op plotselinge dood, dient atomoxetine bij patiënten van wie bekend is dat ze een ernstige structurele hartafwijking hebben met voorzichtigheid gebruikt te worden en na consultatie van een hartspecialist.

Cardiovasculaire effecten

Atomoxetine kan de hartslag en de bloeddruk beïnvloeden. De meeste patiënten die atomoxetine gebruiken, ervaren een lichte stijging van de hartslag (gemiddeld <10 slagen/minuut) en/of stijging van de bloeddruk (gemiddeld <5 mmHg) (zie rubriek 4.8).

Gecombineerde data uit gecontroleerd en niet-gecontroleerd klinisch onderzoek naar ADHD laten echter zien dat ongeveer 8-12% van de kinderen en jongeren tot 18 jaar en 6-10% van de volwassenen meer geprononceerde veranderingen in hartslag (20 slagen per minuut of meer) en bloeddruk (15-20 mmHg of meer) ervaren. Analyse van deze gegevens uit klinisch onderzoek laten zien dat ongeveer

15-26% van de kinderen en jongeren tot 18 jaar en 27-32% van de volwassenen die zulke veranderingen in bloeddruk en hartslag tijdens behandeling met atomoxetine ervoeren, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Aanhoudende lange-termijn-veranderingen in de bloeddruk kunnen mogelijk bijdragen aan klinische consequenties zoals myocard hypertrofie.

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Ten gevolge van deze bevindingen moeten patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met atomoxetine een nauwkeurige anamnese en lichamelijk onderzoek ondergaan om te beoordelen of ze een hartziekte hebben. Zij moeten een verdere specialistische evaluatie van het hart krijgen als de eerste bevindingen een dergelijke anamnese of ziekte doen vermoeden.

Aanbevolen wordt de hartslag en bloeddruk te meten en te noteren vóór het begin van de behandeling en, tijdens de behandeling, na iedere dosisaanpassing en daarna ten minste iedere 6 maanden, om mogelijke klinisch relevante verhogingen te detecteren. Voor pediatrische patiënten wordt het gebruik van een percentiel grafiek aanbevolen. Voor volwassenen dienen de laatst verschenen richtlijnen voor hypertensie gevolgd te worden.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.3). Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten, bij wie de onderliggende medische conditie kan verslechteren door verhoging van de bloeddruk en de hartslag, zoals patiënten met hypertensie, tachycardie of cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen.

Patiënten die tijdens behandeling met atomoxetine symptomen ontwikkelen, zoals hartkloppingen, pijn op de borst bij inspanning, onverklaarbare syncope, dyspneu en andere symptomen, die wijzen op hartaandoeningen, moeten direct een specialistische evaluatie van het hart ondergaan.

Bovendien dient atomoxetine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een aangeboren of verworven verlengd QT-interval of een familiale geschiedenis van een verlengd QT-interval (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Omdat orthostatische hypotensie eveneens is gemeld, dient atomoxetine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij aandoeningen die patiënten kunnen predisponeren voor hypotensie of voor aandoeningen die samengaan met plotselinge veranderingen in hartslag of bloeddruk.

Cerebrovasculaire effecten

Patiënten met bijkomende risicofactoren voor cerebrovasculaire aandoeningen (zoals cardiovasculaire aandoeningen in het verleden, gelijktijdig gebruik van medicijnen die de bloeddruk verhogen) dienen na de start van de behandeling met atomoxetine bij ieder controlemoment beoordeeld te worden op neurologische tekenen en symptomen.

Gevolgen voor de lever

Zeer zelden zijn spontane gevallen van leverbeschadiging gemeld, wat zich manifesteert als verhoogde

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

leverenzymwaarden en bilirubine met icterus. Ook is zeer zelden ernstige leverbeschadiging gemeld, waaronder acuut leverfalen. Het gebruik van Atomoxetine Teva dient te worden gestaakt bij patiënten met icterus of bij laboratoriumuitslagen die duiden op leverbeschadiging en dient dan niet opnieuw te worden gestart.

Psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling ontstane psychotische of manische symptomen, bijvoorbeeld hallucinaties, waandenkbeelden, manie of agitatie bij patiënten zonder voorafgaande geschiedenis van psychotische ziekte of manie kunnen door atomoxetine veroorzaakt worden bij gebruikelijke doses. Indien dergelijke symptomen voorkomen, dient rekening gehouden te worden met een mogelijk oorzakelijk verband met atomoxetine en dient het stoppen van de behandeling in overweging te worden genomen. De mogelijkheid dat Atomoxetine Teva zal zorgen voor een verergering van de al aanwezige psychotische of manische symptomen kan niet worden uitgesloten.

Agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit

In klinische studies werd vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen, jongeren tot 18 jaar en volwassenen die behandeld werden met Atomoxetine Teva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Emotionele labiliteit werd in klinische onderzoeken vaker waargenomen bij kinderen behandeld met Atomoxetine Teva vergeleken met de kinderen die behandeld werden met placebo. Patiënten dienen strikt gecontroleerd te worden op het optreden of verergeren van agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit.

Mogelijke allergische reacties

Hoewel zij niet vaak voorkomen, zijn allergische reacties, waaronder anafylactische reacties, huiduitslag, angioneurotisch oedeem en urticaria, gemeld bij patiënten die atomoxetine gebruikten.

Toevallen

Toevallen zijn een mogelijk risico bij het gebruik van atomoxetine. Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen. Overwogen dient te worden om atomoxetine te staken bij elke patiënt die een toeval ontwikkelt, of als er sprake is van toename in frequentie van toevallen en er geen andere oorzaak is geïdentificeerd.

Groei en ontwikkeling

Tijdens de behandeling met atomoxetine moeten de groei en de ontwikkeling bij kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gecontroleerd. Patiënten die langdurige behandeling nodig hebben, moeten worden gecontroleerd en er moet worden overwogen om de dosis te verminderen of de behandeling te onderbreken bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die onvoldoende groeien of onvoldoende in gewicht aankomen.

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Klinische gegevens duiden niet op een schadelijk effect van atomoxetine op cognitie of seksuele rijping, maar de beschikbare langetermijngegevens zijn beperkt. Daarom dienen patiënten die een langetermijnbehandeling nodig hebben zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Opnieuw beginnen of verergeren van comorbide depressie, angst en tics

In een gecontroleerde studie bij pediatrische patiënten met ADHD en comorbide chronische motorische tics of syndroom van Gilles de la Tourette ervaren patiënten die met atomoxetine behandeld waren geen verergering van hun tics vergeleken met patiënten die met placebo behandeld waren. In een gecontroleerde studie bij jongere patiënten tot 18 jaar met ADHD en comorbide depressieve stoornis ervaren patiënten die met atomoxetine behandeld waren geen verergering van hun depressie vergeleken met patiënten die met placebo behandeld waren.

In twee gecontroleerde studies (een bij pediatrische patiënten en een bij volwassen patiënten) bij patiënten met ADHD en comorbide angststoornissen ervaren patiënten die met atomoxetine behandeld waren geen verergering van hun angst vergeleken met patiënten die met placebo behandeld waren.

Na het op de markt komen zijn er bij patiënten die atomoxetine gebruiken zelden meldingen geweest van angst en depressie of depressieve stemming en zeer zelden meldingen van tics (zie rubriek 4.8).

Patiënten die voor ADHD worden behandeld met atomoxetine dienen gecontroleerd te worden op het ontstaan of de verergering van angst symptomen, depressieve stemming en depressie of tics.

Pediatrische patiënten jonger dan zes jaar

Atomoxetine Teva dient niet te worden gebruikt bij patiënten jonger dan 6 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld in deze leeftijdsgroep.

Ander therapeutisch gebruik

Atomoxetine Teva is niet geïndiceerd voor de behandeling van episodes van depressie in engere zin en/of angst aangezien in klinische studies bij volwassenen met deze aandoeningen, die geen ADHD hadden, de werkzaamheid niet aangetoond is in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1).

Irriterend voor de ogen

De capsules zijn niet bedoeld om te openen. Atomoxetine irriteert de ogen.

Als de capsule-inhoud in contact komt met het oog, moet het aangedane oog direct gespoeld worden met water en er dient medisch advies te worden ingewonnen. De handen en elk ander gecontamineerd oppervlak moeten zo snel mogelijk worden gewassen.

Hulpstof(fen):

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op atomoxetine

MAO-remmers

Atomoxetine mag niet samen met MAO-remmers worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

CYP2D6-remmers (SSRI's (bijv. fluoxetine, paroxetine), kinidine, terbinafine)

Bij patiënten die deze geneesmiddelen krijgen, kan de blootstelling aan atomoxetine 6- tot 8-voudig verhoogd zijn en de C_{ss} max 3 tot 4 keer hoger zijn, omdat het gemetaboliseerd wordt via de CYP2D6-weg. Langzamere titratie en een lagere einddosering van atomoxetine kan nodig zijn bij patiënten die reeds CYP2D6-remmers gebruiken. Als een CYP2D6-remmer is voorgeschreven of gestopt nadat titratie tot de juiste atomoxetine dosering heeft plaatsgevonden, dienen het klinische effect en tolerantie herbeoordeeld te worden voor de desbetreffende patiënt om vast te stellen of dosisaanpassing nodig is.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer atomoxetine wordt gecombineerd met krachtige remmers van cytochroom P450 enzymen anders dan CYP2D6 bij patiënten met een trage CYP2D6 metabolisatie, omdat het risico op klinisch relevante verhogingen van atomoxetine blootstelling in vivo onbekend is.

Salbutamol (of andere bèta₂-agonisten)

Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met hoge doses salbutamol (of andere bèta₂-agonisten) via verneveling of systemisch toegediend, aangezien cardiovasculaire effecten versterkt kunnen worden.

Ten aanzien van deze interactie zijn tegengestelde bevindingen gedaan. Systemisch toegediend salbutamol (600 microgram i.v. gedurende 2 uur) in combinatie met atomoxetine (60 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) zorgde voor een verhoging van hartslag en bloeddruk. Dit effect is het meest gebleken na de eerste gecombineerde toediening van salbutamol en atomoxetine, maar keerde tenslotte na 8 uur weer terug naar de baseline. Echter in een ander onderzoek met gezonde Aziatische volwassenen die snelle atomoxetine metabolisateurs waren, waren de effecten op bloeddruk en

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

hartslag van een standaard geïnhaleerde dosis van salbutamol (200 microgram) niet toegenomen door kortdurende gezamenlijke toediening met atomoxetine (80 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen). Tegelijkertijd was de hartslag na meerdere inhalaties van salbutamol (800 microgram), met of zonder atomoxetine, niet verschillend.

In het geval van significante verhogingen van hartslag en bloeddruk gedurende de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen, moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van hartslag en bloeddruk; dosisaanpassingen van ofwel atomoxetine of salbutamol (of andere bèta₂-agonisten) kunnen gerechtvaardigd zijn.

Er is mogelijk een verhoogd risico op een verlengd QT-interval wanneer atomoxetine gelijktijdig toegediend wordt met andere QT-verlengende geneesmiddelen (zoals neuroleptica, klasse IA en III anti-aritmica, moxifloxacin, erythromycine, methadon, mefloquine, tricyclische antidepressiva, lithium of cisapride), middelen die de elektrolytenbalans verstoren (zoals thiazide diuretica) en middelen die CYP2D6 remmen.

Toevallen zijn een mogelijk risico bij het gebruik van atomoxetine. Voorzichtigheid is geboden met gelijktijdig gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze de gevoeligheid voor toevallen verhogen (zoals tricyclische antidepressiva of SSRI's, neuroleptica, fenothiazines of butyrofenon, mefloquine, chloroquine, bupropion of tramadol) (zie rubriek 4.4). Bovendien wordt geadviseerd voorzichtig te zijn met het stoppen van gelijktijdige behandeling met benzodiazepinen vanwege mogelijke onttrekkingstoevallen.

Antihypertensiva

Atomoxetine moet voorzichtig worden gebruikt met bloeddrukverlagende middelen. Door een mogelijke verhoging van de bloeddruk kan atomoxetine de werkzaamheid van antihypertensiva of geneesmiddelen die gebruikt worden om hypertensie te behandelen verminderen. In het geval van significante veranderingen van de bloeddruk moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van de bloeddruk; herbeoordeling van ofwel behandeling met atomoxetine ofwel behandeling met bloeddrukverlagende geneesmiddelen kan gerechtvaardigd zijn.

Vasoconstrictoren of geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Vanwege de mogelijke verhoging van effecten op de bloeddruk, dient atomoxetine voorzichtig gebruikt te worden met vasoconstrictoren of geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen (zoals salbutamol). In het geval van significante veranderingen van de bloeddruk moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van de bloeddruk; herbeoordeling van ofwel behandeling met atomoxetine ofwel de behandeling met vasoconstrictoren kan gerechtvaardigd zijn.

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Geneesmiddelen die invloed hebben op noradrenaline

Geneesmiddelen die invloed hebben op noradrenaline dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt indien gelijktijdig toegediend met atomoxetine, gezien het potentieel voor additieve of synergetische farmacologische effecten. Voorbeelden hiervan zijn antidepressiva zoals imipramine, venlafaxine en mirtazapine of de decongestiva pseudo-efedrine of fenylefrine.

Geneesmiddelen die de pH in de maag beïnvloeden

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide, omeprazol) hadden geen effect op de biologische beschikbaarheid van atomoxetine.

Geneesmiddelen met een hoge plasma-eiwitbinding

Er zijn *in vitro*-onderzoeken uitgevoerd naar de verdringing van atomoxetine en andere sterk gebonden geneesmiddelen op therapeutische concentraties. Warfarine, acetylsalicylzuur, fenytoïne of diazepam waren niet van invloed op de binding van atomoxetine aan humaan albumine. Op vergelijkbare wijze was atomoxetine niet van invloed op de binding van deze stoffen aan humaan albumine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit onderzoek bij dieren blijken er geen directe schadelijke effecten te zijn voor de zwangerschap, ontwikkeling van de embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Er zijn voor atomoxetine beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap. Dergelijke data zijn onvoldoende om aan te geven of er wel of geen verband bestaat tussen atomoxetine en ongewenste gevolgen voor zwangerschap en/of borstvoeding. Atomoxetine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Atomoxetine en/of zijn metabolieten werden uitgescheiden in de melk van ratten. Het is onbekend of atomoxetine wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Vanwege het gebrek aan gegevens dient het gebruik van atomoxetine te worden vermeden tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn beperkte gegevens over de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te

**ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

bedienen. Atomoxetine Teva heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Atomoxetine is bij pediatrische patiënten en volwassen patiënten in verband gebracht met toegenomen frequenties van vermoeidheid, slaperigheid en duizeligheid in vergelijking met placebo. Patiënten dienen te worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het autorijden of het bedienen van gevaarlijke machines totdat zij met redelijke zekerheid weten dat hun prestatie niet wordt beïnvloed door atomoxetine.

4.8 Bijwerkingen

Pediatrische patiënten:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In pediatrische placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn hoofdpijn, pijn in het abdomen¹ en verminderde eetlust de bijwerkingen die het vaakst met atomoxetine in verband worden gebracht en worden gemeld door respectievelijk ongeveer 19%, 18% en 16% van de patiënten, maar leiden zelden tot staken van het geneesmiddel (uitvalspercentages bedragen 0,1% voor hoofdpijn, 0,2% voor pijn in het abdomen en 0,0% voor verminderde eetlust). Pijn in het abdomen en verminderde eetlust zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard.

Gerelateerd aan verminderde eetlust kregen sommige patiënten vroeg in de behandeling groeivertraging zowel qua gewicht als qua lengte. Na een aanvankelijke afname in gewicht en lengtegroei herstelden met atomoxetine behandelde patiënten gemiddeld genomen over de langetermijnbehandeling naar de verwachte waarden voor gewicht en lengte volgens baselinegegevens voor deze groep.

Misselijkheid, braken en slaperigheid² kunnen voorkomen bij ongeveer 10% tot 11% van de patiënten, met name gedurende de eerste maand van behandeling. Deze voorvallen waren echter meestal mild tot matig van ernst en van voorbijgaande aard en hadden geen significant aantal uitvallers van de behandeling tot gevolg (uitvalspercentages $\leq 0,5\%$).

In placebo-gecontroleerde studies bij zowel kinderen als bij volwassenen ervaren patiënten die atomoxetine gebruikten een toename in de hartslag, in systolische en in diastolische bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Gezien het effect op de noradrenerge tonus, zijn orthostatische hypotensie (0,2%) en syncope (0,8%) gemeld bij patiënten die atomoxetine innamen. Atomoxetine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij aandoeningen die patiënten kunnen predisponeren voor hypotensie.

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Onderstaande tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketing meldingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Tabel met bijwerkingen

Geschatte frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$),
 Zeer zelden ($<1/10.000$).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $<1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $<1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Anorexie (verlies van eetlust).		
Psychische stoornissen		Prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, slapeloosheid ³ , agitatie*, angst, depressie en depressieve stemming*, tics*	Suïcidaal gedrag, agressie, vijandigheid, emotionele labiliteit**, psychoses (inclusief hallucinaties)*	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, slaperigheid ²	Duizeligheid	Syncope, tremor, migraine, paresthesie*, hypo-esthesie*, toevallen**	
Oogaandoeningen		Mydriase	Wazig zicht	
Hartaandoeningen			Palpataties, sinustachy-cardie, verlengd QT-interval**	

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Bloedvataandoeningen				Raynaud fenomeen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Pijn in abdomen ¹ , braken, misselijkheid	Obstipatie, dyspepsie		
Lever- en galaandoeningen			Verhoogd bilirubine in het bloed*	Afwijkende/verhoogde leverfunctie testen, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen *
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis, pruritus, huiduitslag	Hyperhidrose, allergische reacties	
Nier- en urinewegaandoeningen				Vertraagde urinelozing, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Priapisme, mannelijke genitale pijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, lusteloosheid, pijn op de borst (zie rubriek 4.4)	Lichamelijke of geestelijke zwakte (asthenie)	

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Onderzoeken	Verhoogde bloeddruk ⁴ , verhoogde hartslag ⁴	Gewichtsverlies		
--------------------	--	-----------------	--	--

¹ Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maagklachten, abdominale klachten en epigastriumklachten

² Omvat ook sedatie

³ Omvat niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en vroegtijdig 's ochtends ontwaken

⁴ Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale functies

* zie rubriek 4.4

** zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

CYP2D6 trage metaboliseerders (TM)

De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (trage metaboliseerders, TM's) en waren statistisch significant frequenter bij TM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren (snelle metaboliseerders, SM's): verminderde eetlust (24,1% van TM's, 17,0% van SM's); slapeloosheid gecombineerd (bevat slapeloosheid, doorslaapproblemen en niet kunnen inslapen, 14,9% van TM's, 9,7% van SM's); depressie gecombineerd (bevat depressie, ernstige depressie, depressieve symptomen, depressieve stemming en dysforie, 6,5% van TM's en 4,1% van SM's), gewichtsafname (7,3% van TM's, 4,4% van SM's), constipatie 6,8% van TM's, 4,3% van SM's); tremor (4,5% van TM's, 0,9% van SM's); sedatie (3,9% van TM's, 2,1% van SM's); schaaftwonden (3,9% van TM's, 1,7% van SM's); enuresis (3,0% van TM's, 1,2% van SM's); conjunctivitis (2,5% van TM's, 1,2% van SM's); syncope (2,5% van TM's, 0,7% van SM's); vroegtijdig 's ochtends ontwaken (2,3% van TM's, 0,8% van SM's); mydriase (2,0% van TM's, 0,6% van SM's). De volgende bijwerking voldeed niet aan bovenstaande criteria, maar is opmerkelijk: gegeneraliseerde angststoornis (0,8% van TM's en 0,1% van SM's). Bovendien was gewichtsverlies meer uitgesproken bij PM patiënten in studies die tot 10 weken duurden (gemiddeld 0,6 kg bij SM's en 1,1 kg bij TM's).

Volwassenen:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies bij volwassenen met ADHD hadden de volgende systeem/orgaanklassen de hoogste frequentie bijwerkingen gedurende behandeling met atomoxetine: maag-darmstelsel- en zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren verminderde eetlust (14,9%), slapeloosheid (11,3%), hoofdpijn (16,3%), droge mond (18,4%) en misselijkheid (26,7%). De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig ernstig en de bijwerkingen

**ATOMOXETINE TEVA 10 MG
 ATOMOXETINE TEVA 18 MG
 ATOMOXETINE TEVA 25 MG
 ATOMOXETINE TEVA 40 MG
 ATOMOXETINE TEVA 60 MG
 ATOMOXETINE TEVA 80 MG
 ATOMOXETINE TEVA 100 MG
 harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

die het vaakst als ernstig werden gemeld, waren misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en hoofdpijn. Een klacht met betrekking tot urineretentie of vertraagde urinelozing bij volwassenen dient te worden beschouwd als mogelijkwijs gerelateerd aan atomoxetine.

Onderstaande tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketing meldingen van volwassenen.

Tabel met bijwerkingen

Geschatte frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$),

Zeer zelden ($<1/10.000$).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $<1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $<1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen	Slapeloosheid ²	Agitatie*, afgenomen libido, slaapstoornis, depressie en depressieve stemming*, angst	Suïcidaal gedrag*, agressie, vijandigheid en emotionele labiliteit*, rusteloosheid, tics*	Psychose (inclusief hallucinaties)*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, dysgeusie, paresthesie, slaperigheid (inclusief sedatie), tremor	Syncope, migraine, hypo-esthesie*	Toevallen**
Oogaandoeningen			Wazig zicht	
Hartaandoeningen		Palpataties, tachycardie	Verlengd QT-interval**	
Bloedvataandoeningen		Blozen, opvliegers	Perifere koudheid	Raynaud's fenomeen

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond, misselijkheid	Abdominale pijn ¹ , obstipatie, dyspepsie, flatulentie, braken		
Lever- en galaandoeningen				Afwijkende/ verhoogde leverfunctie testen, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen, verhoogd bilirubine in het bloed*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis, hyperhidrose, huiduitslag	Allergische reacties ⁴ , pruritus, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en			Spierspasmen	
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie, pollakisurie, vertraagde urinelozing, urineretentie	Aandrang tot urineren	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Dysmenorroe, ejaculatie- stoornis, erectiele disfunctie, prostatitis, mannelijke genitale pijn	Ejaculatiefalen, onregelmatige menstruatie, abnormaal orgasme	Priapisme

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid, lethargie, koude rillingen, zich zenuwachtig voelen, geïrriteerdheid, dorst	Zich koud voelen, pijn op de borst (zie rubriek 4.4)	
Onderzoeken	Verhoogde bloeddruk ³ , verhoogde hartslag ³	Gewichtsverlies		

¹ Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maagklachten, abdominale klachten en epigastriumklachten

² Omvat ook niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en vroegtijdig 's ochtends ontwaken

³ Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale functies

⁴ Inclusief anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem

*zie rubriek 4.4

**zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

CYP2D6 trage metaboliseerders (TM)

De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (trage metaboliseerders, TM's) en waren statistisch significant frequenter bij TM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren (snelle metaboliseerders, SM's): wazig zien (3,9% van TM's, 1,3% van SM's), droge mond (34,5% van TM's, 17,4% van SM's), obstipatie (11,3% van TM's, 6,7% van SM's), zich zenuwachtig voelen (4,9% van TM's, 1,9% van SM's), verminderde eetlust (23,2% van TM's, 14,7% van SM's), tremor (5,4% van TM's, 1,2% van SM's), slapeloosheid (19,2% van TM's, 11,3% van SM's), slaapproblemen (6,9% van TM's, 3,4% van SM's), doorslaapproblemen (5,4% van TM's, 2,7% van SM's), vroeg wakker worden (3% van TM's, 0,9% van SM's), urineretentie (5,9% van TM's, 1,2% van SM's), erectiestoornis (20,9% van TM's, 8,9% van SM's), ejaculatiestoornis (6,1% van TM's, 2,2% van SM's), hyperhidrose (14,8% van TM's, 6,8% van SM's), perifere koudheid (3% van TM's, 0,5% van SM's).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Tijdens de postmarketing-fase is er melding gemaakt van niet-fatale acute en chronische overdosering met alleen atomoxetine. De meest frequent gemelde symptomen die verband hielden met acute en chronische overdosering, waren gastro-intestinale symptomen, slaperigheid, duizeligheid, tremor en abnormaal gedrag. Hyperactiviteit en agitatie zijn ook gerapporteerd. Klachten en symptomen die voor komen bij lichte tot matige activering van het sympathisch zenuwstelsel (bijv. tachycardie, verhoogde bloeddruk, mydriase, droge mond) zijn eveneens waargenomen en jeuk en huiduitslag zijn gemeld. De meeste verschijnselen waren licht tot matig. In sommige gevallen van overdosering van atomoxetine zijn toevallen gemeld en zeer zelden QT-verlenging. Ook zijn er meldingen van fatale, acute overdosering bij gecombineerd gebruik van atomoxetine en ten minste één ander geneesmiddel. Er is beperkte ervaring uit klinische studies met overdosering van atomoxetine.

Behandeling

Er moet een luchtweg worden (vrij)gemaakt. Geactiveerde kool kan helpen bij het beperken van de absorptie als de patiënt zich binnen 1 uur na inname meldt. Het bewaken van cardiale en vitale functies wordt aanbevolen, evenals geschikte symptomatische en ondersteunende maatregelen. De patiënt moet minstens 6 uur geobserveerd worden. Aangezien atomoxetine een hoge eiwitbinding heeft, zal dialyse waarschijnlijk niet van nut zijn bij de behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, centraal werkende sympathicomimetica
ATC-code: N06BA09.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Atomoxetine is een zeer selectieve en krachtige remmer van het presynaptische transporteiwit voor noradrenaline, het veronderstelde werkingsmechanisme. Het heeft geen directe invloed op de serotonine- of dopaminetransporteiwitten. Atomoxetine heeft een minimale affiniteit voor andere noradrenerge receptoren of voor andere transporteiwitten of receptoren van neurotransmitters. Atomoxetine heeft twee belangrijke oxidatieve metabolieten: 4-hydroxyatomoxetine en N-desmethylatomoxetine. 4-Hydroxyatomoxetine is een even krachtige remmer van het transporteiwit van noradrenaline als atomoxetine, maar, anders dan atomoxetine, oefent deze metaboliet ook

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

enige inhiberende activiteit uit op het transporteiwit voor serotonine. Echter, een effect op dit transporteiwit is waarschijnlijk minimaal aangezien het merendeel van 4-hydroxyatomoxetine verder wordt gemetaboliseerd, waardoor het in veel lagere concentraties in het plasma circuleert (1% van de atomoxetineconcentratie bij snelle metaboliseerders en 0,1% van de atomoxetineconcentratie bij trage metaboliseerders). N-Desmethylatomoxetine heeft aanzienlijk minder farmacologische activiteit vergeleken met atomoxetine. Bij patiënten die snel metaboliseren zijn de plasmaconcentraties van n-desmethylatomoxetine lager dan die van de moederstof (in steady state) en bij patiënten die traag metaboliseren vergelijkbaar met die van de moederstof (in steady state).

Atomoxetine is geen psychostimulans en het is geen amfetaminederivaat. In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar misbruikpotentie bij volwassenen, waarin effecten van atomoxetine en een placebo met elkaar werden vergeleken, werd atomoxetine niet in verband gebracht met een reactiepatroon dat duidde op stimulerende of euforiserende eigenschappen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrische patiënten

Atomoxetine Teva is onderzocht in studies met meer dan 5000 kinderen en jongeren tot 18 jaar met ADHD. De acute werkzaamheid van Atomoxetine Teva bij de behandeling van ADHD werd in het begin vastgesteld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met een duur van zes tot negen weken. Signalen en symptomen van ADHD werden geëvalueerd door middel van een vergelijking van gemiddelde verandering tussen uitgangswaarde en eindpunt van met Atomoxetine Teva en met placebo behandelde patiënten. In elk van de zes studies was atomoxetine statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van klachten en symptomen van ADHD.

Daarnaast is de werkzaamheid van atomoxetine in het handhaven van de symptoomverbetering aangetoond in een 1-jaar durende, placebo-gecontroleerde studie met meer dan 400 kinderen en jongeren tot 18 jaar. Deze studie werd voornamelijk uitgevoerd in Europa (ongeveer 3 maanden open-label acute behandeling gevolgd door 9 maanden dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderhoudsbehandeling). Het gedeelte van de patiënten dat terugviel na 1 jaar bedroeg 18,7% en 31,4% (respectievelijk voor atomoxetine en placebo). Na 1 jaar behandeling met atomoxetine hadden patiënten die nog 6 maanden langer met atomoxetine waren behandeld een kleinere kans op een recidief of op gedeeltelijke terugkeer van symptomen vergeleken met patiënten bij wie de actieve behandeling was gestaakt en die waren overgeschakeld op placebo (respectievelijk 2% versus 12%). Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar dient periodiek de waarde van voortgezette behandeling tijdens een langetermijnbehandeling te worden geëvalueerd.

**ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG**
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

Atomoxetine Teva was effectief als eenmaal daagse dosis en als een verdeelde dosis die 's ochtends en laat in de middag/vroeg in de avond werd toegediend. Wanneer Atomoxetine Teva eenmaal daags werd toegediend, leidde dit tot een statistisch significant grotere afname in de ernst van de ADHD-symptomen in vergelijking met een placebo zoals beoordeeld door leerkrachten en ouders.

Actieve vergelijkende studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, 6 weken durende pediatrie studie met parallelgroep om de gelijkwaardigheid aan te tonen van atomoxetine aan een standaard methylfenidaat –comparator met verlengde werking, bleek de comparator geassocieerd te worden met betere responspercentages vergeleken met atomoxetine. Het percentage patiënten dat werd geclassificeerd als responders was 23,5% (placebo), 44,6% (atomoxetine) en 56,4% (methylfenidaat). Zowel atomoxetine als de comparator waren statistisch beter dan placebo en methylfenidaat was statistisch beter dan atomoxetine ($p=0,016$). Deze studie sloot echter patiënten die stimulant non-responders waren uit.

Volwassenen

Atomoxetine Teva is onderzocht in studies bij meer dan 4800 volwassenen, die voldeden aan de diagnostische criteria voor ADHD volgens de DSM IV. De acute werkzaamheid van Atomoxetine Teva bij de behandeling van volwassenen werd vastgesteld in 6 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een duur van tien tot zestien weken. Signalen en symptomen van ADHD werden geëvalueerd door middel van een vergelijking van gemiddelde verandering tussen uitgangswaarde en eindpunt van met Atomoxetine Teva en met placebo behandelde patiënten. In elk van de zes studies was atomoxetine statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van signalen en symptomen van ADHD (Tabel X).

Met atomoxetine behandelde patiënten hadden op het eindpunt in alle 6 acute studies statistisch significant grotere verbeteringen in klinisch globale indruk van de ernst (CGI-S) vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. Zij hadden ook statistisch significant grotere verbeteringen in ADHD-gerelateerd functioneren in alle 3 de acute studies, waarin dit werd onderzocht (Tabel X). Werkzaamheid op langetermijn werd bevestigd in 2, 6 maanden durende placebogecontroleerde studies, maar niet aangetoond in een derde studie (Tabel X).

Tabel X Gemiddelde veranderingen in metingen van werkzaamheid voor placebogecontroleerde studies

**Veranderingen t.o.v uitgangssituatie bij patiënten met ten minste 1
postbaseline waarde (LOCF)**

**ATOMOXETINE TEVA 10 MG
 ATOMOXETINE TEVA 18 MG
 ATOMOXETINE TEVA 25 MG
 ATOMOXETINE TEVA 40 MG
 ATOMOXETINE TEVA 60 MG
 ATOMOXETINE TEVA 80 MG
 ATOMOXETINE TEVA 100 MG
 harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Studie	Behandeling	N	CAARS-Inv:SV of AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
			Gemiddelde verandering	p-waarde	Gemiddelde verandering	p-waarde	Gemiddelde verandering	p-waarde
Acute Studies								
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	
Lange termijn studies								
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			

Afkortingen: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoxetine; 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 symptom scales; getoonde resultaten voor Study LYBY gelden voor AISRS; resultaten

**ATOMOXETINE TEVA 10 MG
 ATOMOXETINE TEVA 18 MG
 ATOMOXETINE TEVA 25 MG
 ATOMOXETINE TEVA 40 MG
 ATOMOXETINE TEVA 60 MG
 ATOMOXETINE TEVA 80 MG
 ATOMOXETINE TEVA 100 MG
 harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

voor alle andere gelden voor CAARS-Inv:SV

In gevoeligheidsanalyses die gebruik maken van een baseline-observation-carried-forward methode voor patiënten zonder metingen na de uitgangssituatie (dat wil zeggen alle behandelde patiënten), waren de resultaten consistent met de resultaten in tabel X.

In analyses van klinisch betekenisvolle respons in alle 6 acute studies en in beide succesvolle langetermijnstudies hadden de met atomoxetine behandelde patiënten bij gebruik van verscheidene van te voren en achteraf vastgestelde definities, consistent een statistisch hogere respons dan met placebo behandelde patiënten (tabel Y).

Tabel Y Aantal (n) en percentage patiënten die voldoen aan de criteria voor respons in samengevoegde placebo-gecontroleerde studies

Groep	Behandeling	Respons gedefinieerd door Verbetering van ten minste 1 punt op CGI-S			Respons gedefinieerd door 40% verbetering op CAARS- Inv:SVat eindpunt		
		N	n (%)	p-waarde	N	n (%)	p-waarde
Samengevoegde acute studies^a							
	ATX	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
	PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
Samengevoegde lange termijn studies^a							
	ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
	PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

^a Omvat alle studies in Tabel X behalve: Acute CGI-S respons analyse excludeert 2 studies bij patiënten met comorbide stoornissen (LYBY, LYDQ); Acute CAARS respons analysis excludeert 1 studie waarin de CAARS niet was afgenomen (LYBY)

In twee van de acute studies werden patiënten met ADHD en comorbide alcoholisme of sociale

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

angststoornis bestudeerd en in beide studies verbeterden de ADHD-symptomen. In de studie met comorbide alcoholmisbruik waren er geen verschillen tussen atomoxetine en placebo met betrekking tot alcoholgebruik. In de studie met comorbide angst verslechterde de comorbide angst niet tijdens de behandeling met atomoxetine.

De werkzaamheid van atomoxetine voor het behoud van de symptoomrespons werd aangetoond in een studie waarin patiënten die, na een initiële actieve behandelperiode van 24 weken, voldeden aan de criteria voor klinisch betekenisvolle respons (gedefinieerd als verbetering op zowel CAARS-Inv:SV en CGI-S scores). Zij werden gerandomiseerd naar atomoxetine of placebo gedurende nog eens 6 maanden dubbelblinde behandeling. Aan het eind van 6 maanden voldeden hogere percentages met atomoxetine behandelde patiënten dan met placebo behandelde patiënten aan de criteria voor behoud van klinisch betekenisvolle respons (64,3% versus 50,0%; $p=0,001$). Met atomoxetine behandelde patiënten vertoonden statistisch significant beter behoud van functioneren dan met placebo behandelde patiënten, zoals de kleinere gemiddelde verandering op de volwassen ADHD kwaliteit van leven (Adult ADHD Quality of Life, AAQoL) totaalscore laat zien na een periode van 3 maanden ($p=0,003$) en na een periode van 6 maanden ($p=0,002$).

QT/QTc-studie

Een grondige QT/QTc-studie, uitgevoerd bij gezonde volwassenen die CYP2D6 traag metaboliseren, met doseringen tot 60 mg atomoxetine tweemaal daags, toonde aan dat het effect van atomoxetine op het QTc interval bij maximaal verwachte concentraties niet significant verschilde van placebo. Er was een lichte verhoging van het QTc interval bij verhoogde atomoxetineconcentratie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van atomoxetine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar komt overeen met die bij volwassenen. De farmacokinetiek van atomoxetine is niet geëvalueerd bij kinderen jonger dan 6 jaar. Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat atomoxetine capsules en drank bio-equivalent zijn.

Absorptie

Atomoxetine wordt na orale toediening snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd en bereikt ongeveer 1 tot 2 uur na dosering de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van atomoxetine na orale toediening varieerde van 63% tot 94% afhankelijk van interindividuele verschillen in het bescheiden first-pass-metabolisme. Atomoxetine kan met of zonder voedsel worden toegediend.

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

Distributie

Atomoxetine wordt wijd verdeeld en bindt uitgebreid (98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine.

Biotransformatie

Atomoxetine ondergaat biotransformatie voornamelijk door cytochroom P450 2D6 (CYP2D6)-enzymen. Personen met een verminderde activiteit van deze enzymen (trage metaboliseerders) vertegenwoordigen ongeveer 7% van de blanke populatie en hebben een hogere plasmaconcentratie voor atomoxetine vergeleken met mensen die een normale activiteit hebben (snelle metaboliseerders). Voor trage metaboliseerders is de AUC van atomoxetine ongeveer 10 keer groter en is de C_{ss} , max ongeveer 5 keer hoger dan bij snelle metaboliseerders. De belangrijkste oxidatieve metaboliet die wordt gevormd, is 4-hydroxyatomoxetine dat snel wordt geglycuronideerd. 4-Hydroxyatomoxetine is equipotent aan atomoxetine, maar circuleert in veel lagere concentraties in het plasma. Hoewel 4-hydroxyatomoxetine voornamelijk wordt gevormd door CYP2D6, kan 4-hydroxyatomoxetine in personen met een gebrek aan CYP2D6-activiteit worden gevormd door diverse andere cytochroom P450-enzymen, maar in een langzamer tempo. Atomoxetine heeft bij therapeutische doses geen remmende of inducerende werking op CYP2D6.

Cytochroom P450-enzymen: Atomoxetine veroorzaakte geen klinisch significante remming of inductie van cytochroom P450-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 en CYP2C9.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van atomoxetine na orale toediening is 3,6 uur bij snelle metaboliseerders (SM's) en 21 uur bij trage metaboliseerders (TM's). Atomoxetine wordt vooral uitgescheiden als 4-hydroxyatomoxetine- O -glucuronide, voornamelijk in de urine.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van atomoxetine is lineair over het gehele onderzochte doseringsbereik bij zowel trage als snelle metaboliseerders.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie resulteert in een verminderde atomoxetineklaring, verhoogde atomoxetineblootstelling (AUC 2 maal zo hoog bij matige leverfunctievermindering en 4 maal zo hoog bij ernstige leverfunctievermindering) en een verlengde halfwaardetijd van het onveranderde geneesmiddel vergeleken met gezonde controlepersonen met hetzelfde CYP2D6 snelle metabolisatie genotype. Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie (Child Pugh Klasse B en C) dienen de start- en onderhoudsdosering te worden aangepast (zie

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

rubriek 4.2).

De gemiddelde atomoxetine plasmaconcentratie bij patiënten met nierziekte in het eindstadium was over het algemeen hoger dan het gemiddelde bij de gezonde controle groep, wat blijkt uit hogere waarden voor de C_{max} (7% verschil) en de AUC_{0-∞} (ongeveer 65% verschil). Na aanpassing voor lichaamsgewicht waren de verschillen tussen de twee groepen geminimaliseerd. De farmacokinetiek van atomoxetine en zijn metabolieten bij personen met nierziekte in het eindstadium geeft aan dat er geen dosisaanpassing nodig zou zijn (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Vanwege de dosislimiet die is opgelegd bij een klinische (of buitensporig farmacologische) respons op het geneesmiddel bij dieren gecombineerd met metabole verschillen tussen soorten, gaf de gebruikte maximum getolereerde dosering in dieren in preklinische studies, een atomoxetine blootstelling vergelijkbaar of iets hoger dan die bereikt bij patiënten met een trage CYP2D6-metabolisatie bij de maximaal aanbevolen dagelijkse dosering.

Er is onderzoek uitgevoerd bij jonge ratten om de effecten te beoordelen van atomoxetine op groei, neurologische gedragsontwikkeling en seksuele ontwikkeling. Er werden geringe vertragingen waargenomen in de aanvang van het moment waarop de vaginabuis zich opent (bij alle doses) en de aanvang van het moment waarop separatie van het preputium optreedt (≥ 10 mg/kg/dag). Ook werden er geringe afnamen in epididymusgewicht en aantal zaadcellen (≥ 10 mg/kg/dag) waargenomen. Er waren echter geen effecten op de fertiliteit of het reproductievermogen. De betekenis van deze bevindingen voor mensen is onbekend.

Er werden drachtige konijnen behandeld met atomoxetine tot 100 mg/kg/dag via maagsonde tijdens de periode van organogenese. Bij deze dosis werden, in 1 van de 3 onderzoeken, een afname van levende foetussen, een toename in vroege resorptie van de foetussen, geringe toenames in de incidentie van atypische oorsprong van A. carotis en van afwezige A. subclavia waargenomen. Deze bevindingen werden geobserveerd bij doses die geringe maternale toxiciteit veroorzaakten. De incidentie van deze bevindingen ligt binnen historische controlewaarden. De 'no effect' dosis voor deze bevindingen bedroeg 30 mg/kg/dag. De blootstelling (AUC) aan ongebonden atomoxetine bij konijnen, bij 100 mg/kg/dag was ongeveer 3,3 maal (patiënten die via CYP2D6 snel metaboliseren) en 0,4 maal (patiënten die via CYP2D6 traag metaboliseren) zo hoog dan bij mensen bij de

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

maximale dagelijkse dosis van 1,4 mg/kg/dag. De bevindingen in één van de drie studies bij konijnen waren twijfelachtig en de betekenis voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Gecombineerd verwerkt maiszetmeel bestaande uit maiszetmeel en gepregelatineerd zetmeel.

Dimeticon 350 cs

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Capsule omhulling

Gelatine

Titaandioxide (E171)

18 mg: geel ijzeroxide (E172)

25 mg en 40 mg: indigotine (E132) en zwart ijzeroxide (E172)

60 mg: indigotine (E132), zwart ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172)

80 mg en 100 mg: geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Ammoniumoplossing

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Capsule container:

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 29

Houdbaarheid na eerste keer openen: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige PVC/PVdC/PVC-Aluminium blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootten: 7 (10 mg, 18 mg, 25 mg en 40 mg), 28, 30, 56 en 60 harde capsules.

HDPE-capsule container met PP dop:

Verpakkingsgrootten: 28 en 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121221, 10 mg

RVG 121222, 18 mg

RVG 121223, 25 mg

RVG 121224, 40 mg

RVG 121225, 60 mg

RVG 121226, 80 mg

ATOMOXETINE TEVA 10 MG
ATOMOXETINE TEVA 18 MG
ATOMOXETINE TEVA 25 MG
ATOMOXETINE TEVA 40 MG
ATOMOXETINE TEVA 60 MG
ATOMOXETINE TEVA 80 MG
ATOMOXETINE TEVA 100 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 30

RVG 121227, 100 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 september 2018

Datum van laatste verlenging: 23 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.4: 31 januari 2021

0221.8v.AV