


<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 1 van 23

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Atomoxetine HCl Aurobindo 10 mg, harde capsules:

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 10 mg atomoxetine

### Atomoxetine HCl Aurobindo 18 mg, harde capsules:

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 18 mg atomoxetine

### Atomoxetine HCl Aurobindo 25 mg, harde capsules:

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 25 mg atomoxetine

### Atomoxetine HCl Aurobindo 40 mg, harde capsules:

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 40 mg atomoxetine

### Atomoxetine HCl Aurobindo 60 mg, harde capsules:

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 60 mg atomoxetine

### Atomoxetine HCl Aurobindo 80 mg, harde capsules:

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 80 mg atomoxetine

### Atomoxetine HCl Aurobindo 100 mg, harde capsules:

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 HCl Aurobindo 10 mg, harde capsules:


Gebroken witte/gebroken witte ondoorzichtige, maat '5' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de gebroken witte ondoorzichtige kap en '10' op de gebroken witte ondoorzichtige romp in zwarte inkt.

### Atomoxetine HCl Aurobindo 18 mg, harde capsules:

Gouden ondoorzichtige/gebroken witte ondoorzichtige, maat '4' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de gouden ondoorzichtige kap en '18' op de gebroken witte ondoorzichtige romp in zwarte inkt.

### Atomoxetine HCl Aurobindo 25 mg, harde capsules:

Blauwe ondoorzichtige/ gebroken witte ondoorzichtige, maat '4' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de blauwe ondoorzichtige kap en '25' op de gebroken witte ondoorzichtige romp in zwarte inkt.

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 2 van 23

Atomoxetine HCl Aurobindo 40 mg, harde capsules:

Blaauwe ondoorzichtige/ blauwe ondoorzichtige, maat '2' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de blauwe ondoorzichtige kap en '40' op de blauwe ondoorzichtige romp in zwarte inkt.

Atomoxetine HCl Aurobindo 60 mg, harde capsules:

Blaauwe ondoorzichtige/ gouden ondoorzichtige, maat '1' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de blauwe ondoorzichtige kap en '60' op de gouden ondoorzichtige romp in zwarte inkt.

Atomoxetine HCl Aurobindo 80 mg, harde capsules:

Bruine ondoorzichtige/ gebroken witte, maat '0' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de bruine ondoorzichtige kap en '80' op de gebroken witte ondoorzichtige romp in zwarte inkt

Atomoxetine HCl Aurobindo 100 mg, harde capsules:

Bruine ondoorzichtige/ bruine ondoorzichtige, maat '0EL' harde gelatine capsules gevuld met wit tot gebroken wit poeder en met de opdruk 'AT' op de bruine ondoorzichtige kap en '100' op de bruine ondoorzichtige romp in zwarte inkt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS


### 4.1 Therapeutische indicaties

Atomoxetine HCl Aurobindo 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, kinder- en 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 HCl Aurobindo 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, gekenmerkt door ten minste matige functionele beperking in 2 of meer milieus (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 gedragssyndroom 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 atomoxetine te gebruiken dient te zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 3 van 23

van de symptomen en beperkingen van de patiënt in relatie tot diens leeftijd en de persistentie van de symptomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

#### *Pediatrische patiënten:*

##### Dosering pediatrische patiënten tot een lichaamsgewicht van 70 kg:

Atomoxetine HCl Aurobindo dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosering van ongeveer 0,5 mg/kg. De startdosering moet minimaal 7 dagen worden voortgezet, alvorens de dosis te verhogen op geleide van de klinische respons en verdraagbaarheid. De aanbevolen onderhoudsdosering 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 doseringen boven 1,2 mg/kg/dag. De veiligheid van enkelvoudige doseringen boven 1,8 mg/kg/dag en van totale dagelijkse doseringen boven 1,8 mg/kg is niet systematisch onderzocht. In sommige gevallen kan de behandeling op volwassen leeftijd voortgezet worden.

##### Dosering bij pediatriche patiënten met een lichaamsgewicht boven 70 kg:

Atomoxetine HCl Aurobindo dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosering van 40 mg. De startdosering 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 dosering bedraagt 100 mg. De veiligheid van enkelvoudige doses boven de 120 mg en van totale dagelijkse doseringen boven de 150 mg is niet systematisch geëvalueerd.

#### *Volwassenen:*

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


### Aanvullende informatie voor een veilig gebruik van dit geneesmiddel:

#### *Screening vóór de behandeling:*

Voorafgaand aan het voorschrijven 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:*

De cardiovasculaire status dient regelmatig gecontroleerd te worden en bloeddruk en pols dienen genoteerd te worden na iedere dosisaanpassing en daarna ten minste iedere 6 maanden. Voor pediatriche patiënten wordt het gebruik van een percentielgrafiek aanbevolen. Voor volwassenen

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 4 van 23

dienen de laatst verschenen richtlijnen voor de behandeling van hypertensie gevolgd te worden (zie rubriek 4.4).

*Stoppen van de behandeling:*

In het onderzoeksprogramma zijn geen duidelijke onthoudingssymptomen beschreven. Indien significante bijwerkingen optreden, kan atomoxetine abrupt worden gestaakt; in overige omstandigheden kan de dosis geleidelijk worden afgebouwd.

Behandeling met atomoxetine 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 voor dosering in mg/kg. Atomoxetine kan dus met het normale doseringsschema worden toegediend aan ADHD-patiënten met nierziekte in het eindstadium of minder ernstige nierinsufficiëntie. 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 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 trage-metabolisatie-genotype dient een lagere startdosering en een langzamere dosistitratie overwogen worden.

*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 is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom dient atomoxetine niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Atomoxetine HCl Aurobindo kan met of zonder voedsel worden toegediend.

**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.

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 5 van 23

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 gebruikt 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, hemodynamische significante aangeboren hartziekte, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanopathieën (aandoeningen veroorzaakt door het disfunctioneren van ionkanalen). Ernstige 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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - cardiovasculaire gevolgen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Suïcidaal gedrag:

Suïcidaal gedrag (suïcidepogingen en suïcidegedachten) is gemeld bij met atomoxetine behandelde patiënten. In dubbelblinde klinische studies was suïcidaal gedrag zeldzaam, maar het 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 van de 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 ervaren, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Aanhoudende langetermijnveranderingen in de bloeddruk kunnen mogelijk bijdragen aan klinische consequenties zoals myocardhypertrofie.

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 6 van 23

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 percentielgrafiek 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 elke controle 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 leverenzymwaarden en bilirubine met icterus. Ook is zeer zelden ernstige leverbeschadiging gemeld, waaronder acuut leverfalen. Het gebruik van atomoxetine 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:

Door behandeling opkomende 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 zal zorgen voor een verergering van de al aanwezige psychotische of manische symptomen kan niet worden uitgesloten.

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 7 van 23

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 dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Emotionele labiliteit werd in klinische onderzoeken vaker waargenomen bij kinderen behandeld met atomoxetine 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. Er zijn ernstige gevallen gemeld met betrekking tot pediatrie patiënten, waaronder meldingen van fysiek geweld of bedreigend gedrag en gedachten om anderen kwaad te doen. Families en verzorgers van pediatrie patiënten die met atomoxetine worden behandeld, moeten worden geadviseerd om onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te waarschuwen als significante veranderingen in de stemming of gedragspatronen worden opgemerkt, met name na het starten van de behandeling of het wijzigen van de dosis. Artsen dienen de noodzaak van dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling te beoordelen bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren.

Mogelijke allergische reacties:

Hoewel allergische reacties niet vaak voorkomen, zijn dergelijke 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 geïntroduceerd 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.

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 pediatrie 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 pediatrie 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).

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 8 van 23

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

**Serotoninesyndroom:**

Het serotoninesyndroom is gemeld na gelijktijdig gebruik van atomoxetine met andere serotonerge geneesmiddelen (bijv. serotonine-norepinefrineheropnameremmers [SNRI's], selectieve serotonineheropnameremmers [SSRI's], andere SNRI's, triptanen, opioïden en tricyclische en tetracyclische antidepressiva). Als gelijktijdig gebruik van atomoxetine met een serotonerg geneesmiddel klinisch gerechtvaardigd is, is snelle herkenning van de symptomen van het serotoninesyndroom belangrijk. Deze symptomen kunnen omvatten: psychische toestandsveranderingen, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen. Als het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Pediatrische patiënten jonger dan zes jaar:

Atomoxetine 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 HCl Aurobindo 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).

Oculaire irritatie:

De capsules zijn niet bedoeld om te worden geopend. Atomoxetine is oculair irriterend. In het geval dat de inhoud van de capsules in contact komt met de ogen, dient het aangedane oog direct met water te worden gespoeld en dient medisch advies verkregen te worden. Handen en potentieel besmette oppervlaktes dienen zo spoedig mogelijk gewassen te worden.

**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).


*Serotonerge geneesmiddelen*

Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), opioïden als tramadol en tetracyclische of tricyclische antidepressiva, omdat er een verhoogd risico is op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.4).

*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<sub>ss</sub> max 3 tot 4 keer hoger zijn, omdat het gemetaboliseerd wordt via de CYP2D6-weg. Langzamere titratie en een lagere einddosering van atomoxetine kunnen nodig zijn bij



<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 9 van 23

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 nebulisator of systemisch toegediend, aangezien cardiovasculaire effecten versterkt kunnen worden.

Ten aanzien van deze interactie zijn tegenstrijdige bevindingen gedaan. Systemisch toegediend salbutamol (600 µg 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 uit 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 metaboliseerders waren, waren de effecten op bloeddruk en hartslag van een standaard geïnhaleerde dosis van salbutamol (200 µg) niet toegenomen door kortdurende gelijktijdige toediening met atomoxetine (80 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen). Tegelijkertijd was de hartslag na meerdere inhalaties van salbutamol (800µg), 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 atomoxetine of salbutamol (of andere bèta-2-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), medicamenten die de elektrolytenbalans verstoren (zoals thiazide diuretica) en medicamenten die CYP2D6 remmen.

Toevallen zijn een mogelijk risico bij het gebruik van atomoxetine. Voorzichtigheid is geboden met gelijktijdig gebruik van medicamenten 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 ten gevolge van mogelijke onttrekkingstoevallen.

*Antihypertensiva:*

Atomoxetine moet voorzichtig worden gebruikt met bloeddrukverlagende middelen. Gezien 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

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 10 van 23

de bloeddruk; herbeoordeling van ofwel behandeling met atomoxetine ofwel de 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.

*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 verbindingen aan humaan albumine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap*


Uit onderzoek bij dieren blijkt geen directe schadelijke effecten 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 een verband bestaat of niet 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 bedienen. Atomoxetine 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 dient te worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het autorijden of het

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 11 van 23

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 pediatrie placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn hoofdpijn, pijn in het abdomen<sup>1</sup> 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, naar een gemiddeld gewicht en lengte als verwacht volgens baseline gegevens bij deze groep over de lange-termijn behandeling.

Misselijkheid, braken en slaperigheid<sup>2</sup> 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 in 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.

Onderstaande tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketingmeldingen 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 ( $<1/10.000$ ), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- assen	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $<1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $<1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingssto- ornissen	Verminderde eetlust	Anorexie (verlies van eetlust)			
Psychische stoornissen		Prikkelbaarheid, stemmingswisseli- ngen, slapeloosheid <sup>3</sup> ,	Suïcidaal gedrag, agressie, vijandigheid, emotionele		Bruxisme

		agitatie*, angst, depressie en depressieve stemming*, tics*	labiliteit*, psychoses (inclusief hallucinaties)*		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, slaperigheid <sup>2</sup>	Duizeligheid	Syncope, tremor, migraine, paresthesie*, hypo-esthesie*, toevallen**		
Oogaandoeningen		Mydriase	Wazig zicht		
Hartaandoeningen			Palpataties, sinustachycardie, verlengd QT-interval**		
Bloedvataandoeningen				Raynaud fenomeen	
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu (zie rubriek 4.4)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Pijn in het abdomen <sup>1</sup> , braken, misselijkheid	Obstipatie, dyspepsie			
Lever- en galaandoeningen			Verhoogd bilirubine in het bloed*	Afwijkende/verhoogde leverfunctietesten, 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)	Asthenie		
Onderzoeken	Verhoogde bloeddruk <sup>4</sup> , verhoogde	Gewichtsverlies			

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410 Pag. 13 van 23

	hartslag <sup>4</sup>				
--	-----------------------	--	--	--	--

<sup>1</sup> Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maagklachten, abdominale klachten en epigastriumkanlachten

<sup>2</sup> Omvat ook sedatie

<sup>3</sup> Omvat niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en vroegtijdig 's ochtends ontwaken

<sup>4</sup> 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 (PM):

De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren ('poor metabolisers', PM's) en waren statistisch significant frequenter bij PM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren ('extensive metabolisers', EM's): verminderde eetlust (24,1% van PM's, 17,0% van EM's); slapeloosheid gecombineerd (bevat slapeloosheid, doorslaapproblemen en niet kunnen inslapen, 14,9% van PM's, 9,7% van EM's); depressie gecombineerd (bevat depressie, ernstige depressie, depressieve symptomen, depressieve stemming en dysforie, 6,5% van PM's en 4,1% van EM's); gewichtsafname (7,3% van PM's, 4,4% van EM's); constipatie 6,8% van PM's, 4,3% van EM's); tremor (4,5% van PM's, 0,9% van EM's); sedatie (3,9% van PM's, 2,1% van EM's); schaaftwonden (3,9% van PM's, 1,7% van EM's); enuresis (3,0% van PM's, 1,2% van EM's); conjunctivitis (2,5% van PM's, 1,2% van EM's); syncope (2,5% van PM's, 0,7% van EM's); vroegtijdig 's ochtends ontwaken (2,3% van PM's, 0,8% van EM's); mydriase (2,0% van PM's, 0,6% van EM's). De volgende bijwerking voldeed niet aan bovenstaande criteria, maar is opmerkelijk: gegeneraliseerde angststoornis (0,8% van PM's en 0,1% van EM's). Bovendien was gewichtsverlies meer uitgesproken bij PM patiënten in studies die tot 10 weken duurden (gemiddeld 0,6 kg bij EM's en 1,1 kg bij PM'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: maagdarmsstelsel- 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 meerderheid van deze bijwerkingen waren licht tot matig ernstig en de bijwerkingen 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-marketingmeldingen 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 $\geq 1/100$ tot $<1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $<1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen	Slapeloosheid <sup>2</sup>	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 fenomeen
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond, misselijkheid.	Abdominale pijn <sup>1</sup> , obstipatie, dyspepsie, flatulentie, braken		
Lever- en galaandoeningen				Afwijkende/ verhoogde leverfunctietesten, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen, verhoogd bilirubine in het bloed*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis, hyperhidrose, huiduitslag	Allergische reacties <sup>4</sup> , pruritus, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierspasmen	
Nier- en		Dysurie,	Aandrang tot	

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410 Pag. 15 van 23

urinewegaandoeningen		pollakisurie, vertraagde urinelozing, urineretentie	urineren	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Dysmenorroe, ejaculatie- stoornis, erectiele disfunctie, prostatitis, mannelijke genitale pijn	Ejaculatiefalen, onregelmatige menstruatie, abnormaal orgasme	Priapisme
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 <sup>3</sup> , verhoogde hartslag <sup>3</sup> .	Gewichtsverlies		

<sup>1</sup> Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maagklachten, abdominale klachten en epigastriumklachten.

<sup>2</sup> Omvat ook niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en vroegtijdig 's ochtends ontwaken.

<sup>3</sup> Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale functies.

<sup>4</sup> Inclusief anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem.

\* zie rubriek 4.4


\*\* zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

#### CYP2D6 trage metaboliseerders (PM)

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

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

Rev.nr. 2410 Pag. 16 van 23

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://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 samenhangen met 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 insulten en zeer zelden QT-verlenging en het serotoninesyndroom gemeld. 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 geëigende 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 overdosering.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Psycho-analeptica, 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-desmethyloxyatomoxetine. 4-Hydroxyatomoxetine is een even krachtige remmer van het transporteiwit van noradrenaline als atomoxetine, maar, anders dan atomoxetine, oefent deze metaboliet ook 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-Desmethyloxyatomoxetine heeft aanzienlijk minder farmacologische activiteit vergeleken met atomoxetine. Bij patiënten die snel metaboliseren zijn de plasmaconcentraties van n-desmethyloxyatomoxetine lager dan die van de moederstof (in steady state) en bij patiënten die traag metaboliseren vergelijkbaar met die van de moederstof (in steady state).



<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 17 van 23

Atomoxetine is geen psychostimulans en het is geen amfetaminederivaat. In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 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 is onderzocht in studies met meer dan 5000 kinderen en jongeren tot 18 jaar met ADHD. De acute werkzaamheid van atomoxetine bij de behandeling van ADHD werd in het begin vastgesteld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 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 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, placebogecontroleerde 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 was effectief als eenmaal daagse dosering en als een verdeelde dosering die 's ochtends en laat in de middag/vroeg in de avond werd toegediend. Wanneer atomoxetine 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 pediatrische studie met parallelgroep om de gelijkwaardigheid aan te tonen van atomoxetine aan een standaard methylfenidaatcomparator met verlengde werking, bleek de comparator geassocieerd te worden met betere respons-percentages 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 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 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 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

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 18 van 23

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 lange termijn 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**

		<b>Veranderingen t.o.v. uitgangssituatie bij patiënten met ten minste 1 postbaseline waarde (LOCF)</b>						
			<b>CAARS-Inv: SV of AISRS<sup>a</sup></b>		<b>CGI-S</b>		<b>AAQoL</b>	
<b>Studie</b>	<b>Behandeling</b>	<b>N</b>	<b>Gemiddelde verandering</b>	<b>p-waarde</b>	<b>Gemiddelde verandering</b>	<b>p-waarde</b>	<b>Gemiddelde verandering</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Acute Studies</b>								
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	
<b>Langetermijnstudies</b>								
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.

<sup>a</sup> ADHD symptom scales; getoonde resultaten voor Study LYBY gelden voor AISRS; resultaten 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.

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 19 van 23

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**

Group behandeling	Respons gedefinieerd door Verbetering van ten minste 1 punt op CGI-S			Respons gedefinieerd door 40%verbetering op CAARS- Inv:SV op eindpunt		
	N	n (%)	P-waarde	N	n (%)	p-waarde
<b>Samengevoegde Acute Studies<sup>a</sup></b>						
ATX	640	401	<0.001	841	347	<0.001
PBO	652	(62.7%) 283 (43.4%)		851	(41.3%) 215 (25.3%)	
<b>Samengevoegde langetermijnstudies<sup>a</sup></b>						
ATX	758	482	<0.001	663	292	<0.001
PBO	611	(63.6%) 301 (49.3%)		557	(44.0%) 175 (31.4%)	


<sup>a</sup> 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 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 metaboliseerden, met doseringen tot 60 mg atomoxetine tweemaal daags, toonde aan dat het effect

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 20 van 23

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.

**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 trager 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 EM's en 21 uur bij PM'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 bereik van verschillende doses, die onderzocht zijn bij zowel patiënten die traag metaboliseren als patiënten die snel metaboliseren.

**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 proefpersonen met hetzelfde CYP2D6 snelle metabolisatie genotype. Bij patiënten met een matige tot ernstige

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 21 van 23

vermindering van de leverfunctie (Child Pugh klasse B en C) dienen de start- en onderhoudsdosering te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

De gemiddelde atomoxetine plasmaconcentratie bij patiënten met End-Stage Renal disease (ESRD) was over het algemeen hoger dan het gemiddelde bij de gezonde controlegroep, wat blijkt uit hogere waarden voor de  $C_{max}$  (7% verschil) en de  $AUC_{0-\infty}$  (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 ESRD geeft aan dat er geen dosisaanpassing nodig zou zijn (zie rubriek 4.2).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of 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 atomoxetineblootstelling vergelijkbaar met of iets hoger dan die bereikt zou zijn in patiënten met een CYP2D6 trage metabolisatie bij de maximaal aanbevolen dagelijkse dosering.

Er is onderzoek uitgevoerd bij jonge ratten teneinde de effecten te beoordelen van atomoxetine op groei en 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 ( $\geq 10$  mg/kg/dag). Ook werden er geringe afnamen in epididymisgewicht en aantal zaadcellen ( $\geq 10$  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 foetus, 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' dosering 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 als bij mensen bij de maximale dagelijkse dosering 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:

*De capsules bevatten:*

Gepregelatiniseerd zetmeel (Maiszetmeel)

Simethicon emulsie (30%)

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 22 van 23

### **In de kap**

Titaniumdioxide (E171)  
Natriumlaurylsulfaat  
Ijzeroxide geel (E172) (voor 18 mg, 80 mg & 100 mg)  
Indigocarmine (E132) (voor 25 mg, 40 mg & 60 mg)  
Ijzeroxide rood (E172) (voor 80 mg & 100 mg)  
Gelatine  
Gezuiverd water

### **In de romp**

Titaniumdioxide (E171)  
Natriumlaurylsulfaat  
Indigocarmine (E132) (alleen voor 40 mg)  
Ijzeroxide geel (E172) (voor 60 mg & 100 mg)  
Ijzeroxide rood (E172) (alleen voor 100 mg)  
Gelatine  
Gezuiverd Water

### **Printinkt (Zwart)**

Shellac (E904)  
Ijzeroxide zwart(E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Atomoxetine HCl Aurobindo, harde capsules zijn verkrijgbaar in PVC/PE/PVdC- Aluminiumfolie blisterverpakkingen.


### **Verpakkingsgroottes:**

**Blisterverpakkingen:** 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

<b>Atomoxetine HCl Aurobindo 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg harde capsules</b> <b>RVG 121282, 121287, 121290, 121293, 121294, 121295, 121297</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2410      Pag. 23 van 23

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 121282    Atomoxetine HCl Aurobindo 10 mg, harde capsules  
RVG 121287    Atomoxetine HCl Aurobindo 18 mg, harde capsules  
RVG 121290    Atomoxetine HCl Aurobindo 25 mg, harde capsules  
RVG 121293    Atomoxetine HCl Aurobindo 40 mg, harde capsules  
RVG 121294    Atomoxetine HCl Aurobindo 60 mg, harde capsules  
RVG 121295    Atomoxetine HCl Aurobindo 80 mg, harde capsules  
RVG 121297    Atomoxetine HCl Aurobindo 100 mg, harde capsules

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 2018

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 6 juni 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 6 november 2024