

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

audalis 10 mg filmomhulde tabletten
audalis 18 mg filmomhulde tabletten
audalis 25 mg filmomhulde tabletten
audalis 40 mg filmomhulde tabletten
audalis 60 mg filmomhulde tabletten
audalis 80 mg filmomhulde tabletten
audalis 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

audalis 10 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).
audalis 18 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 18 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).
audalis 25 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).
audalis 40 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).
audalis 60 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).
audalis 80 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).
audalis 100 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg atomoxetine (als atomoxetinehydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

audalis 10 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '10', afmetingen bij benadering 14,1 mm x 6,1 mm

audalis 18 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '18', afmetingen bij benadering 14,1 mm x 6,1 mm

audalis 25 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '25', afmetingen bij benadering 10,4 mm x 4,5 mm

audalis 40 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '40', afmetingen bij benadering 10,4 mm x 4,5 mm

audalis 60 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '60', afmetingen bij benadering 12,3 mm x 5,3 mm

audalis 80 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '80', afmetingen bij benadering 14,1 mm x 6,1 mm

audalis 100 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale filmomhulde tabletten aan een kant gestanst met '100', afmetingen bij benadering 14,1 mm x 6,1 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

audalis 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 audalis 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 milieus (bijvoorbeeld op het gebied van sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verscheidene aspecten van iemands leven beïnvloeden.

Aanvullende informatie voor 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 symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

audalis kan worden toegediend als een enkelvoudige dagelijkse dosering in de ochtend. Patiënten die geen bevredigende klinische respons bereiken (verdraagbaarheid [bijv. misselijkheid of slaperigheid] of werkzaamheid) bij het eenmaal daags innemen van audalis, kunnen baat hebben bij tweemaal daags 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:

audalis 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 dosering 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 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 pediatriche patiënten met een lichaamsgewicht boven 70 kg:

audalis dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosering 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 doseringen 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

audalis dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosering 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 tot 100 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.

Aanvullende informatie voor veilig gebruik van dit geneesmiddel

Screening vóór de behandeling:

Voordat u audalis voorschrijft is het noodzakelijk de relevante medische voorgeschiedenis van de patiënt na te trekken en een baseline evaluatie te doen van zijn of haar cardiovasculaire status, waaronder 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 pediatrische patiënten wordt het gebruik van een percentielgrafiek aanbevolen. Voor volwassenen 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 het gebruik van het geneesmiddel geleidelijk worden afgebouwd.

Behandeling met audalis 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. audalis 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 veelvoud 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 CYP2D6-metabolisatiegenotype dient een lagere startdosis 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 afdalis is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom dient afdalis niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. afdalis 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 monoamineoxidaseremmers (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 atomoxetine 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, hemodynamische significante aangeboren hartziekte, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathieën (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 (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 hartslag (gemiddeld <10 slagen/minuut) en/of stijging van de bloeddruk (gemiddeld <5 mm Hg) (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 mm Hg 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 ervaarden, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Aanhoudende langetermijnveranderingen in de bloeddruk kunnen mogelijk bijdragen aan klinische consequenties zoals myocardhypertrofie.

Ten gevolge van deze bevindingen moet van 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 de behandeling van hypertensie gevolgd te worden.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties – Ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire stoornissen). 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 familie-anamnese 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 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 audalis 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 kan 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 dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Emotionele labiliteit werd in klinische onderzoeken vaker waargenomen bij kinderen die behandeld werden met atomoxetine, in vergelijking met 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 geïntroduceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen. Overwogen dient te worden 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).

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.

Pediatrie patiënten jonger dan zes jaar

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

Ander therapeutisch gebruik

audalis 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).

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 kunnen 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 de 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 atomoxetineblootstelling 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 tegengestelde 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 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 metaboliseerders waren, waren de effecten op bloeddruk en hartslag van een standaard geïnhaleerde dosis van salbutamol (200 µg) niet toegenomen door kortetermijntoediening samen 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 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), 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 butyrofenone, 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 ontwenningstoevallen.

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 de bloeddruk; herbeoordeling van ofwel behandeling met atomoxetine ofwel de behandeling met bloeddrukverlagende geneesmiddelen kan gerechtvaardigd zijn.

Vasoconstrictors of geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Vanwege de mogelijke verhoging van effecten op de bloeddruk, dient atomoxetine voorzichtig gebruikt te worden met vasoconstrictors 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 vasoconstrictors 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. aualis 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 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, naar een gemiddeld gewicht en lengte als verwacht volgens baseline gegevens bij deze groep over de langetermijnbehandeling.

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 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 ongewenste neveneffecten en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketing meldingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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/orgaan- klassen	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 stofwisselings- stoornissen	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*, hypoesthesie*, toevallen**	
Oogaandoeningen		Mydriase	Wazig zicht	
Hartaandoeningen			Palpaties, sinustachycardie Verlengd QT-interval**	
Bloedvataandoeningen				Raynaud-fenomeen
Adehalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel aandoeningen	Pijn in abdomen ¹ , 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 urineweg-aandoeningen				Vertraagde urinelozing, urine-retentie
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen				Priapisme, mannelijke genitale pijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, lusteloosheid, pijn op de borst (zie rubriek 4.4)	Krachteloosheid	

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 rubrieken 4.4 en 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); schaafwonden (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: maagdarfstelsel- 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 was 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 mogelijk gerelateerd aan atomoxetine.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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/orgaan- klassen	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*	Psychoses (inclusief hallucinaties)*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, dysgeusie, paresthesie, slaperigheid (inclusief sedatie), tremor	Syncope, migraine, hypo-esthesie*	Toevallen**
Oogaandoeningen			Wazig zicht	
Hartaandoeningen		Palpaties, tachycardie	Verlengd QT-interval**	
Bloedvat-aandoeningen		Blozen, opvliegers	Perifere koudheid	Raynaud-fenomeen
Adeemhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond, misselijkheid	Abdominale pijn ¹ , 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 ⁴ , pruritus, urticaria	

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmus	
Nier- en urine weg-aandoeningen		Dysurie, pollakisurie, vertraagde urine lozing, urineretentie	Aandrang tot urineren	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Dysmenorroe, ejaculatiestoornis, 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 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 rubrieken 4.4 en 4.5

CYP2D6 trage metabolisierders (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), slaapproblemen (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

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te 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 consistent 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 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 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 categorie: 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-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).

Atomoxetine is geen psychostimulantium 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 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, 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 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 terugvalt 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 dosis en als een verdeelde dosis 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 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 uit die stimulant non-responders waren.

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 zes 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 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 twee, zes maanden durende placebogecontroleerde studies, maar niet aangetoond in een derde studie (Tabel X).

Tabel X. Gemiddelde veranderingen in metingen naar werkzaamheid voor placebogecontroleerde studies

		Veranderingen t.o.v. uitgangssituatie bij patiënten met ten minste één postbaseline waarde (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV of AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Studie	Behandeling	N	Gemiddelde verandering	p-waarde	Gemiddelde verandering	p-waarde	Gemiddelde verandering	p-waarde
Acute studies								
LYAA	ATX PBO	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
		134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX PBO	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
		124	-6,7		-0,5			
-	ATX PBO	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
		75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX PBO	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
		158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX PBO	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
		198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX PBO	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
		195	-8,8		-0,8		8,20	
Lange termijnstudies								
LYBV	ATX PBO	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
		109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX PBO	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
		216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX PBO	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
		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 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 placebogecontroleerde studies

Groeps- behandeling	Respons gedefinieerd door verbetering van ten minste 1 punt op CGI-S			Respons gedefinieerd door 40% verbetering op CAARS- Inv: SV-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 termijns 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-responsanalyse excludeert 2 studies bij patiënten met comorbide stoornissen (LYBY, LYDQ); Acute CAARS-responsanalyse 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) totaal score 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 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 zes jaar.

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 gegluconideerd. 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/non-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 patiëntgroepen 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 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-∞} (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 dosis aanpassing nodig zou zijn (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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 niet-klinische studies, een atomoxetineblootstelling vergelijkbaar 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 (≥ 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 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 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

Natriumhydrogeenfosfaat
Microcrystallijne cellulose
Calciumfosfaat
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Poly(vinylalcohol)
Macrogol 4000
Talk
Titaandioxide (E171)

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

audalis 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg of 100 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

Verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 7, 14, 28, 35, 49, 56 of 84 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Duitsland

Voor inlichtigen en correspondentie
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
0031 (0)20-2622948

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

audalis 10 mg: RVG 122228
audalis 18 mg: RVG 122230
audalis 25 mg: RVG 122231
audalis 40 mg: RVG 122232
audalis 60 mg: RVG 122233
audalis 80 mg: RVG 122234
audalis 100 mg: RVG 122235

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST