

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 10 mg atomoxetine.  
Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 18 mg atomoxetine.  
Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 25 mg atomoxetine.  
Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 40 mg atomoxetine.  
Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 60 mg atomoxetine.  
Elke harde capsule bevat atomoxetinehydrochloride overeenkomend met 80 mg atomoxetine.  
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 AmaroX 10 mg, harde capsules

Witte ondoorzichtige/witte ondoorzichtige harde gelatinecapsules, maat '5', bedrukt met 'I' op de dop en '105' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

#### Atomoxetine AmaroX 18 mg, harde capsules

Geel/witte, ondoorzichtige harde gelatinecapsules, maat '4', bedrukt met 'I' op de dop en '106' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

#### Atomoxetine AmaroX 25 mg, harde capsules

Ondoorzichtige blauw/witte ondoorzichtige harde gelatinecapsules, maat '3', bedrukt met 'I' op de dop en '107' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

#### Atomoxetine AmaroX 40 mg, harde capsules

Blauwe ondoorzichtige/blauw ondoorzichtige harde gelatinecapsules, maat '2', bedrukt met 'I' op de dop en '108' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

#### Atomoxetine AmaroX 60 mg, harde capsules

Blauwe ondoorzichtige/gele harde gelatinecapsules, maat '2', bedrukt met 'I' op de dop en '109' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

#### Atomoxetine AmaroX 80 mg, harde capsules

Bruine ondoorzichtige/witte ondoorzichtige harde gelatinecapsules, maat '2', bedrukt met 'I' op de dop en '110' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

#### Atomoxetine AmaroX 100 mg, harde capsules

Bruine ondoorzichtige/bruine ondoorzichtige harde gelatinecapsules, maat '1', bedrukt met 'I' op de dop en '111' op de romp, gevuld met wit tot gebroken wit korrelig poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Atomoxetine AmaroX is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij adolescenten 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 AmaroX 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 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

Atomoxetine AmaroX 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 innemen van Atomoxetine AmaroX als een enkele dagelijkse dosis, 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 bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht tot 70 kg:

Atomoxetine AmaroX 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 AmaroX 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 doseringen hoger dan 80 mg. De maximale aanbevolen totale dagelijkse dosering bedraagt 100 mg. De veiligheid van enkelvoudige doses hoger dan 120 mg en van een totale dagelijkse dosering van meer dan 150 mg is niet systematisch geëvalueerd.

#### *Volwassenen:*

Atomoxetine AmaroX 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 tot 100 mg. De maximaal aanbevolen dagelijkse dosering is 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 atomoxetine voorgeschreven wordt, 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).

##### *Controles 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 dienen de meest recente richtlijnen voor hypertensie gevolgd te worden. (zie rubriek 4.4).

##### *Duur van de behandeling:*

In het onderzoeksprogramma zijn geen duidelijke ontweningsverschijnselen beschreven. In geval van significante bijwerkingen kan atomoxetine abrupt worden stopgezet; anders kan het medicijn over een geschikte tijdsperiode worden afgebouwd.

Behandeling met Atomoxetine AmaroX dient niet voor onbepaalde tijd te zijn. De noodzaak van het langer dan 1 jaar voortzetten van de behandeling 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 AmaroX kan dus met het normale doseringsregime 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 enkele malen 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 metabolisatiegenotype dienen een lagere startdosering en een langzamere dosistitratie overwogen te worden.

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

*Pediatrie patiënten jonger dan 6 jaar:* De veiligheid en werkzaamheid van Atomoxetine AmaroX is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom mag Atomoxetine AmaroX niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, aangezien het gebruik van atomoxetine in klinische studies in verband is gebracht met een toegenomen incidentie van mydriase.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.4 - Cardiovasculaire effecten). Ernstige cardiovasculaire stoornissen zijn onder andere ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina pectoris, hemodynamisch significante aangeboren hartziekte, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanallopathieën (aandoeningen veroorzaakt door het disfunctioneren van ionkanalen). Ernstige cerebrovasculaire stoornissen zijn onder andere cerebraal aneurysma of beroerte.

Atomoxetine mag niet gebruikt worden bij patiënten met feochromocytoom of een voorgeschiedenis van feochromocytoom (zie rubriek 4.4 - Cardiovasculaire effecten).

#### **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 werd het vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten 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 zorgvuldig gemonitord 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 zelf 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 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 adolescenten en 6-10% van de volwassenen meer geprononceerde veranderingen van de hartslag (20 slagen per minuut of meer) en bloeddruk (15-20 mm Hg of meer) ervaren. Analyse van deze gegevens uit klinisch onderzoek laat zien dat ongeveer 15- 26% van de kinderen en adolescenten en 27-32% van de volwassenen die zulke veranderingen in bloeddruk en hartslag ervoeren tijdens behandeling met atomoxetine, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Veranderingen in de bloeddruk die langdurig aanhouden, kunnen mogelijk bijdragen aan klinische consequenties zoals myocardhypertrofie.

Gezien 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 voor 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 pediatrie patiënten wordt het gebruik van een percentielgrafiek aanbevolen. Voor volwassenen dienen de meest recente richtlijnen voor hypertensie gevolgd te worden.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties – Ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen).

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.

Verder 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 bij 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 geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen) dienen na de start van de behandeling met atomoxetine bij iedere controle beoordeeld te worden op neurologische tekenen en symptomen.

#### Effecten op de lever

Zeer zelden zijn spontane meldingen gedaan van leverbeschadiging, 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 mag daarna niet opnieuw worden gestart.

#### Psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling opkomende psychotische of manische symptomen, bijv. 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 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, adolescenten 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 kinderen die behandeld werden met placebo. Patiënten dienen zorgvuldig gemonitord 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 potentieel 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 van de frequentie van toevallen en er geen andere oorzaak geïdentificeerd wordt.

#### Groei en ontwikkeling

Tijdens de behandeling met atomoxetine moeten de groei en ontwikkeling bij kinderen en adolescenten worden gemonitord. Patiënten die langdurige behandeling nodig hebben, moeten worden gemonitord en er moet worden overwogen om de dosis te verminderen of de behandeling te onderbreken bij kinderen en adolescenten 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 gemonitord.

#### Opnieuw optreden 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 ervoeren patiënten die met atomoxetine behandeld werden, geen verergering van hun tics vergeleken met patiënten die met placebo behandeld werden. In een gecontroleerde studie bij adolescenten met ADHD en comorbide depressieve stoornis ervoeren patiënten die met atomoxetine behandeld werden, geen verergering van hun depressie vergeleken met patiënten die met placebo behandeld werden. In twee gecontroleerde studies (een bij pediatrie patiënten en een bij volwassen patiënten) bij patiënten met ADHD en comorbide angststoornissen ervoeren patiënten die met atomoxetine behandeld werden, geen verergering van hun angst vergeleken met patiënten die met placebo behandeld werden.

Na het op de markt komen zijn er bij patiënten die atomoxetine gebruikten, 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 regelmatig gemonitord te worden op het ontstaan of de verergering van angstsymptomen, depressieve stemming en depressie of tics.

#### 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 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<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 patiënten die reeds CYP2D6-remmers gebruiken. Als een CYP2D6-remmer wordt voorgeschreven of gestopt nadat titratie tot de juiste atomoxetine-dosering heeft plaatsgevonden, dienen het klinische effect en de verdraagbaarheid opnieuw te worden beoordeeld voor de desbetreffende patiënt om vast te stellen of dosisaanpassing nodig is.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer atomoxetine wordt gecombineerd met krachtige remmers van andere cytochroom P450-enzymen 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 verstuiver of systemisch toegediend, aangezien cardiovasculaire effecten versterkt kunnen worden.

Ten aanzien van deze interactie zijn tegenstrijdige bevindingen gedaan. Systemisch toegediend salbutamol (600 microgram i.v. gedurende 2 uur) in combinatie met atomoxetine (60 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) zorgde voor een verhoging van hartslag en bloeddruk. Dit effect was het meest uitgesproken na de eerste gecombineerde toediening van salbutamol en atomoxetine, maar keerde na 8 uur weer terug naar de baseline. In een ander onderzoek met gezonde Aziatische volwassenen die snelle atomoxetine-metaboliseerders waren, namen de effecten op bloeddruk en hartslag van een standaard geïnhaleerde dosis van salbutamol (200 microgram) echter niet toe door kortetermijntoediening samen met atomoxetine (80 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen). Ook was de hartslag na meerdere inhalaties van salbutamol (800 microgram) niet anders met dan zonder atomoxetine. In geval van significant versnelde hartslag en verhoogde bloeddruk gedurende gelijktijdige toediening van atomoxetine en



salbutamol (of andere bèta2-agonisten), moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van hartslag en bloeddruk; ook kan dosisaanpassing van één van beide geneesmiddelen 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, erytromycine, methadon, mefloquine, tricyclische antidepressiva, lithium of cisapride), middelen die de elektrolytenbalans verstoren (zoals thiazide diuretica) en middelen die CYP2D6 remmen.

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

#### *Antihypertensiva*

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

#### *Vasoconstrictoren of geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen*

Vanwege de mogelijke toename van effecten op de bloeddruk dient atomoxetine voorzichtig gebruikt te worden met vasoconstrictoren of geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen (zoals salbutamol). In geval van significante veranderingen van de bloeddruk moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van de bloeddruk; herbeoordeling van ofwel de 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 wanneer ze gelijktijdig worden 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-verdringingsonderzoeken uitgevoerd met atomoxetine en andere sterk gebonden geneesmiddelen in therapeutische concentraties. Warfarine, acetylsalicylzuur, fenytoïne of diazepam waren niet van invloed op de binding van atomoxetine aan humaan albumine. Omgekeerd was atomoxetine niet van invloed op de binding van deze stoffen aan humaan albumine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Onderzoek bij dieren wijst niet op 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. Deze data zijn onvoldoende om te bepalen of er een verband of juist geen verband bestaat tussen atomoxetine en ongewenste gevolgen voor zwangerschap en/of borstvoeding. Atomoxetine mag tijdens de zwangerschap niet 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 geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Atomoxetine is bij pediatrie 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 functioneren niet wordt beïnvloed door atomoxetine.

## 4.8 Bijwerkingen

### Pediatrie patiënten:

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In pediatrie placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn hoofdpijn, pijn in de buik<sup>1</sup> en verminderde eetlust de bijwerkingen die het vaakst met atomoxetine in verband worden gebracht; deze klachten 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 de buik en 0,0% voor verminderde eetlust). Pijn in de buik 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 van gewicht- en lengtegroei herstelden met atomoxetine behandelde patiënten gemiddeld genomen over de langetermijnbehandeling naar de verwachte waarden voor gewicht en lengte volgens baselinegegevens voor deze groep.

Misselijkheid, braken en slaperigheid<sup>2</sup> kunnen voorkomen bij ongeveer 10% tot 11% van de patiënten, met name gedurende de eerste maand van de behandeling. Deze episoden waren echter meestal licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard en hadden geen significant aantal stakingen van de behandeling tot gevolg (uitvalspercentages  $\leq 0,5\%$ ).

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

Aangezien atomoxetine effect heeft 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.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketingmeldingen bij kinderen en adolescenten.

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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verminderde eetlust.	Anorexie (gebrek aan eetlust).		
<b>Psychische stoornissen</b>		Prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, slapeloosheid <sup>3</sup> , agitatie*, angst, depressie en depressieve stemming*, tics.*	Suïcidaal gedrag, agressie, vijandigheid, emotionele labiliteit*, psychoses (waaronder hallucinaties).*	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, slaperigheid. <sup>2</sup>	Duizeligheid.	Syncope, tremor, migraine, paresthesie*, hypesthesie*, toevallen.**	
<b>Oogaandoeningen</b>		Mydriase.	Wazig zien	
<b>Hartaandoeningen</b>			Palpitaties, sinustachycardie Verlenging van het QT-interval.**	
<b>Bloedvataandoeningen</b>				Fenomeen van Raynaud.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			Dyspneu (zie rubriek 4.4).	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Abdominale pijn <sup>1</sup> , braken, misselijkheid.	Constipatie, dyspepsie.		

<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Verhoogd bilirubine in het bloed.*	Afwijkende/gestegen leverfunctietesten, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen.*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Dermatitis, pruritus, huiduitslag.	Hyperhidrose, allergische reacties.	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				Vertraagde urineelozing, urineretentie.
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				Priapisme, mannelijke genitale pijn.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, lethargie, pijn op de borst (zie rubriek 4.4).	Asthenie.	
<b>Onderzoeken</b>	Verhoging van de bloeddruk. <sup>4</sup> Verhoogde hartslag. <sup>4</sup>	Gewichtsafname.		

<sup>1</sup> Omvat ook pijn in de bovenbuik, maagklachten, abdominale klachten en epigastriumklachten.

<sup>2</sup> Omvat ook sedatie.

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

<sup>4</sup> Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale functies.

\* Zie rubriek 4.4

\*\* Zie rubrieken 4.4 en 4.5

#### Trage CYP2D6-metaboliseerders (TM)

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

#### Volwassenen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies bij volwassenen met ADHD hadden de volgende systeem/orgaanklassen de hoogste frequentie bijwerkingen gedurende behandeling met atomoxetine: maagdarmsel- en zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ( $\geq 5\%$ ) waren verminderde eetlust (14,9%), slapeloosheid (11,3%), hoofdpijn (16,3%), droge mond (18,4%) en misselijkheid (26,7%). De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig ernstig en de bijwerkingen die het vaakst als ernstig werden gemeld, waren misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en hoofdpijn. Een klacht over urineretentie of vertraagde urineloosung bij volwassenen dient te worden beschouwd als mogelijk gerelateerd aan atomoxetine.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van bijwerkingen en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketingmeldingen 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verminderde eetlust.			
<b>Psychische stoornissen</b>	Slapeloosheid. <sup>2</sup>	Agitatie*, afgenomen libido, slaapstoornis, depressie en depressieve stemming*, angst.	Suïcidaal gedrag*, agressie, vijandigheid en emotionele labiliteit*, rusteloosheid, tics.*	Psychoses (waaronder hallucinaties).*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn.	Duizeligheid, dysgeusie, paresthesie, slaperigheid (waaronder sedatie), tremor.	Syncope, migraine, hypesthesie.*	Toevallen.**
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien.	
<b>Hartaandoeningen</b>		Palpaties, tachycardia.	Verlenging van het QT-interval.**	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Blozen, opvliegers.	Perifere kou.	Fenomeen van Raynaud.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			Dyspneu (zie rubriek 4.4).	
<b>Maagdarmsel- en darmstoornissen</b>	Droge mond, misselijkheid.	Abdominale pijn <sup>1</sup> , obstipatie, dyspepsie, flatulentie, braken.		

<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Afwijkende/gestegen leverfunctietesten, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen, verhoogd bilirubine in het bloed.*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Dermatitis, hyperhidrose, huiduitslag.	Allergische reacties <sup>4</sup> , pruritus, urticaria.	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			Spierspasmen.	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Dysurie, pollakisurie, vertraagde urinelozing, urineretentie.	Aandrang tot urineren.	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Dysmenorroe, ejaculatiestoornis, erectiele disfunctie, prostatitis, mannelijke genitale pijn.	Ejaculatiefalen, onregelmatige menstruatie, abnormaal orgasme.	Priapisme.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie, vermoeidheid, lethargie, koude rillingen, zich zenuwachtig voelen, prikkelbaarheid, dorst.	Het koud hebben, pijn op de borst (zie rubriek 4.4).	
<b>Onderzoeken</b>	Verhoging van de bloeddruk. <sup>3</sup> Verhoogde hartslag. <sup>3</sup>	Gewichtsafname.		

<sup>1</sup> Omvat ook pijn in de bovenbuik, maagklachten, abdominale klachten en epigastriumklachten.

<sup>2</sup> Omvat ook niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en 's ochtends vroegtijdig 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 rubrieken 4.4 en 4.5

#### Trage CYP2D6-metaboliseerders (TM)

De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (TM's) en waren statistisch significant frequenter bij TM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren (SM's): wazig zien (3,9% van TM's, 1,3% van SM's), droge mond

(34,5% van TM's, 17,4% van SM's), obstipatie (11,3% van TM's, 6,7% van SM's), zich zenuwachtig voelen (4,9% van TM's, 1,9% van SM's), verminderde eetlust (23,2% van TM's, 14,7% van SM's), tremor (5,4% van TM's, 1,2% van SM's), slapeloosheid (19,2% van TM's, 11,3% van SM's), slaapstoornis (6,9% van TM's, 3,4% van SM's), doorslaapproblemen (5,4% van TM's, 2,7% van SM's), 's ochtends vroeg wakker worden (3% van TM's, 0,9% van SM's), urineretentie (5,9% van TM's, 1,2% van SM's), erectiestoornis (20,9% van TM's, 8,9% van SM's), ejaculatiestoornis (6,1% van TM's, 2,2% van SM's), hyperhidrose (14,8% van TM's, 6,8% van SM's), perifere kou (3% van TM's, 0,5% van SM's).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

#### Tekenen 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. Tekenen 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 met 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. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies te volgen en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. 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: Psychoanaleptica; centraal werkende sympathicomimetica. ATC-code: N06BA09.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Atomoxetine is een zeer selectieve en krachtige remmer van het presynaptische transporteiwit voor noradrenaline, het veronderstelde werkingsmechanisme. Het heeft geen directe invloed op de serotonine- of dopaminetransporteiwitten. Atomoxetine heeft een minimale affiniteit voor andere noradrenerge receptoren of voor andere transporteiwitten of receptoren van neurotransmitters. Atomoxetine heeft twee belangrijke oxidatieve metabolieten: 4-hydroxyatomoxetine en N-desmethylatomoxetine. 4-Hydroxyatomoxetine is een even krachtige remmer van het transporteiwit van noradrenaline als atomoxetine, maar anders dan atomoxetine oefent deze metaboliet ook enige inhiberende activiteit uit op het transporteiwit voor serotonine. Een effect op dit transporteiwit is echter waarschijnlijk minimaal aangezien het merendeel van 4-hydroxyatomoxetine verder wordt gemetaboliseerd, waardoor het in veel lagere concentraties in het plasma circuleert (1% van de atomoxetineconcentratie bij snelle metaboliseerders en 0,1% van de atomoxetineconcentratie bij trage metaboliseerders). N-Desmethylatomoxetine heeft aanzienlijk minder farmacologische activiteit vergeleken met atomoxetine. Bij snelle metaboliseerders zijn de plasmaconcentraties van N-desmethylatomoxetine lager dan die van de moederstof (in steady state) en bij trage metaboliseerders zijn de concentraties vergelijkbaar met die van de moederstof (in steady state).

Atomoxetine is geen psychostimulans en het is geen amfetaminederivaat. In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar misbruikpotentie bij volwassenen, waarbij effecten van atomoxetine en een placebo met elkaar werden vergeleken, ging atomoxetine niet gepaard 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 adolescenten met ADHD. De acute werkzaamheid van atomoxetine bij de behandeling van ADHD is in eerste instantie vastgesteld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met een duur van zes tot negen weken. Tekenen en symptomen van ADHD zijn 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 tekenen en symptomen van ADHD.

Daarnaast is de werkzaamheid van atomoxetine in het handhaven van de symptoomverbetering aangetoond in een 1 jaar durende, placebogecontroleerde studie met meer dan 400 kinderen en adolescenten (ongeveer 3 maanden open-label acute behandeling gevolgd door 9 maanden dubbelblinde, placebogecontroleerde onderhoudsbehandeling). Deze studie werd voornamelijk uitgevoerd in Europa. De proportie van de patiënten die terugvallen 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 adolescenten 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 van de ernst van de ADHD-symptomen in vergelijking met een placebo, volgens het oordeel van leerkrachten en ouders.



### Actieve vergelijkende studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, 6 weken durende pediatrie studie met parallelle groepen om de niet-inferioriteit aan te tonen van atomoxetine aan een standaard methylfenidaat-comparator met verlengde werking, bleek de comparator geassocieerd te zijn 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 was statistisch beter dan placebo en methylfenidaat was statistisch beter dan atomoxetine ( $p=0,016$ ). Deze studie sloot echter patiënten uit die niet reageren op stimulantia.

### 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 is vastgesteld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een duur van tien tot zestien weken. Tekenen en symptomen van ADHD zijn 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 tekenen en symptomen van ADHD (Tabel X). Met atomoxetine behandelde patiënten hadden op het eindpunt in alle 6 acute studies statistisch significant grotere verbeteringen in klinische 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 de lange termijn is bevestigd in twee 6 maanden durende placebogecontroleerde studies, maar niet aangetoond in een derde studie (Tabel X).

**Tabel X Gemiddelde veranderingen in metingen van werkzaamheid voor placebogecontroleerde studies**

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

In analyses van klinisch betekenisvolle respons in alle zes acute studies en in beide succesvolle langetermijnstudies hadden de met atomoxetine behandelde patiënten bij gebruik van verscheidene van tevoren 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 placebocontroleerde studies**

Groep Behandeling	Respons gedefinieerd als Verbetering van ten minste 1 punt op CGI-S			Respons gedefinieerd als Verbetering van ten minste 1 punt op CGI-S		
	N	n (%)	p-waarde	N	n (%)	p-waarde

<b>Samengevoegde acute studies<sup>a</sup></b>						
ATX	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
<b>Samengevoegde langetermijnstudies<sup>a</sup></b>						
ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

<sup>a</sup> Omvat alle studies in Tabel X behalve: Acute CGI-S responsanalyse sluit twee studies uit bij patiënten met comorbide stoornissen (LYBY, LYDQ); Acute CAARS responsanalyse sluit één studie uit 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 in het handhaven van de symptoomrespons is aangetoond in een studie bij 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 als CGIS 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, aangetoond door een kleinere gemiddelde verandering op de volwassen ADHD kwaliteit van leven (Adult ADHD Quality of Life, AAQoL) totaalscore 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 bij maximaal verwachte concentraties het effect van atomoxetine op het QTc-interval niet significant verschilde van placebo. Er was een lichte verlenging van het QTc-interval bij toename van de atomoxetineconcentratie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van atomoxetine bij kinderen en adolescenten komt overeen met die bij volwassenen. De farmacokinetiek van atomoxetine is niet geëvalueerd bij kinderen jonger dan zes jaar.

Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat atomoxetine-capsules en orale oplossing bio-equivalent zijn.

### Absorptie

Atomoxetine wordt na orale toediening snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd en bereikt ongeveer 1 tot 2 uur na toediening de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>). 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 van 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<sub>ss</sub>, 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 langzamer tempo. Atomoxetine heeft bij therapeutische doses geen remmende of inducerende werking op CYP2D6.

### *Cytochroom P450-enzymen*

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

### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van atomoxetine na orale toediening is 3,6 uur bij snelle metaboliseerders en 21 uur bij trage metaboliseerders. 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 onderzochte dosisbereik bij zowel trage als snelle metaboliseerders.

### Speciale patiëntengroepen

Een 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 nierziekte in het eindstadium 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 zijn de verschillen tussen de twee groepen geminimaliseerd. De farmacokinetiek van atomoxetine en zijn metabolieten bij personen met nierziekte in het eindstadium geeft aan dat er geen dosisaanpassing nodig zou zijn (zie rubriek 4.2).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er is een onderzoek uitgevoerd bij jonge ratten om de effecten te beoordelen van atomoxetine op groei, neurologische gedragsontwikkeling en seksuele ontwikkeling. Er werden geringe vertragingen waargenomen in het moment waarop de vaginabuis zich opent (bij alle doses) en 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 van vroege resorptie van de foetussen, geringe toenames in de incidentie van atypische oorsprong van A. carotis en van afwezige A. subclavia waargenomen. Deze bevindingen werden gezien 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 (snelle CYP2D6 metaboliseerders) en 0,4 maal (trage CYP2D6 metaboliseerders) zo hoog als bij mensen bij de maximale dagelijkse dosering van 1,4mg/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

Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Dimeticon

#### Capsulehuls

*Atomoxetine AmaroX 10 mg, harde capsules*

In de kap

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

*Atomoxetine AmaroX 18 mg, harde capsules*

In de kap

Geel ijzeroxide (E172)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

*Atomoxetine AmaroX 25 mg, harde capsules*

In de kap

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

*Atomoxetine AmaroX 40 mg, harde capsules*

In de kap

Geel ijzeroxide (E172)

Indigotine (E132)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

*Atomoxetine AmaroX 60 mg, harde capsules*

In de kap

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Geel ijzeroxide (E172)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

*Atomoxetine AmaroX 80 mg, harde capsules*

In de kap

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

*Atomoxetine AmaroX 100 mg, harde capsules*

In de kap

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

In de romp

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Drukinkt (zwart)

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

## **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**

Doorzichtige polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/Aclar-Alu blisterverpakkingen met 7, 28, 30, 56 en 98 harde capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Het is niet de bedoeling dat de capsules worden geopend. Atomoxetine is irriterend voor de ogen. Als de inhoud van de capsule in contact komt met het oog, moet het aangetaste oog onmiddellijk met water worden gespoeld en moet medisch advies worden ingewonnen. Handen en mogelijk besmette oppervlakken moeten zo snel mogelijk worden gewassen.

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

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten  
Nederland

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

Atomoxetine AmaroX 10 mg, harde capsules: RVG 130359  
Atomoxetine AmaroX 18 mg, harde capsules: RVG 130360  
Atomoxetine AmaroX 25 mg, harde capsules: RVG 130361  
Atomoxetine AmaroX 40 mg, harde capsules: RVG 130362  
Atomoxetine AmaroX 60 mg, harde capsules: RVG 130363  
Atomoxetine AmaroX 80 mg, harde capsules: RVG 130364  
Atomoxetine AmaroX 100 mg, harde capsules: RVG 130365

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2024



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