

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg of 100 mg harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat atomoxetine hydrochloride equivalent aan 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg of 100 mg atomoxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard

De capsules Strattera 10 mg : harde capsule, wit opaak, met vermeldingen “Lilly 3227” en “10 mg” in zwarte inkt, ongeveer 15,5-16,1 mm lang.

De capsules Strattera 18 mg : harde capsule, goudkleurig (capsulehuls) en wit opaak (capsulelichaam), met vermeldingen “Lilly 3238” en “18 mg”, in zwarte inkt, ongeveer 15,5-16,1 mm lang.

De capsules Strattera 25 mg : harde capsule, blauw opaak (capsulehuls) en wit opaak (capsulelichaam), met vermeldingen “Lilly 3228” en “25 mg”, in zwarte inkt, ongeveer 15,5-16,1 mm lang.

De capsules Strattera 40 mg : harde capsule blauw opaak, met vermeldingen “Lilly 3229” en “40 mg”, in zwarte inkt, ongeveer 15,5-16,1 mm lang.

De capsules Strattera 60 mg : harde capsule, blauw opaak (capsulehuls) en goudkleurig (capsulelichaam), met vermeldingen “Lilly 3239” en “60 mg”, in zwarte inkt, ongeveer 17,5-18,1 mm lang.

De capsules Strattera 80 mg : harde capsule, bruin opaak (capsulehuls) en wit opaak (capsulelichaam), met vermeldingen “Lilly 3250” en “80 mg” in zwarte inkt, ongeveer 17,5-18,1 mm lang.

De capsules Strattera 100 mg: harde capsule, bruin opaak, met vermeldingen “Lilly 3251” en “100 mg” in zwarte inkt, ongeveer 19,2-19,8 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Strattera is aangewezen voor de behandeling van aandachtstekort met hyperactiviteit (ADHD : *attention-deficit/hyperactivity disorder*) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij adolescenten en bij volwassenen in het kader van een globale therapeutische aanpak. De behandeling moet ingesteld worden door een specialist in de behandeling van ADHD, zoals een kinderarts, kinder/jeugdpsychiater of psychiater. De diagnose moet gesteld zijn volgens de huidige criteria van de DSM of de ICD richtlijnen.

Bij volwassenen dient te worden bevestigd dat symptomen van ADHD reeds aanwezig waren in de kindertijd. Bevestiging door derden is wenselijk en er dient niet met Strattera gestart te worden als er geen zeker bewijs is van symptomen van ADHD in de kindertijd. De diagnose kan niet alleen worden gebaseerd op de aanwezigheid van één of meer symptomen van ADHD. Gebaseerd op klinische beoordeling dienen patiënten tenminste matig ernstige ADHD te hebben, waargenomen door minstens matige functionele beperking in 2 of meer situaties (bijvoorbeeld sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verscheidene aspecten van iemands leven beïnvloeden.

Aanvullende informatie voor goed gebruik van het geneesmiddel :

Een globale therapeutische aanpak omvat psychologische, educatieve en sociale maatregelen en heeft tot doel om patiënten te stabiliseren die lijden aan gedragsstoornissen die de volgende chronische symptomen kunnen omvatten : chronische anamnese van korte aandachtsperiodes, neiging tot verstrooidheid, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische tekens en abnormaal EEG. De leercapaciteiten kunnen al dan niet verstoord zijn.

Een medicamenteuze behandeling is niet aangewezen bij alle patiënten die deze stoornissen vertonen en de beslissing om een beroep te doen op een geneesmiddel moet gebaseerd zijn op een grondige evaluatie van de ernst van de symptomen en de beperking van de patiënt rekening houdend met zijn leeftijd en het aanhoudende karakter van de symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Strattera kan toegediend worden als een eenmaal daagse dosis die 's ochtends wordt ingenomen. Bij patiënten die geen voldoende klinische respons vertonen in termen van tolerantie (bijv. misselijkheid of slaperigheid) of doeltreffendheid als ze een eenmaal daagse dosis Strattera innemen, kan het beter zijn om de behandeling te verdelen over twee equivalente innamen, de ene 's morgens en de andere in de late namiddag of de vooravond.

Pediatrische patiënten:

Dosering bij pediatrische patiënten tot een lichaamsgewicht van 70 kg:

Strattera moet gestart worden met een totale dagdosis van ongeveer 0,5 mg/kg. De startdosis moet gedurende minstens 7 dagen behouden worden alvorens ze te verhogen in functie van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt ongeveer 1,2 mg/kg/dag (volgens het gewicht van de patiënt en de beschikbare doseringen van atomoxetine). Er werd geen bijkomend voordeel aangetoond voor dosissen hoger dan 1,2 mg/kg/dag.

De veiligheid van een eenmalige inname van meer dan 1,8 mg/kg/dag en van totale dagdosissen hoger dan 1,8 mg/kg werd niet systematisch geëvalueerd.

In sommige gevallen kan de behandeling op volwassen leeftijd voortgezet worden.

Dosering bij pediatriche patiënten met een lichaamsgewicht boven 70 kg:

Strattera moet gestart worden met een totale dagdosis van 40 mg. De startdosis moet gedurende minstens 7 dagen behouden worden alvorens ze te verhogen in functie van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 80 mg. Er werd geen bijkomend voordeel aangetoond voor dosissen hoger dan 80 mg.

De aanbevolen maximale totale dagdosis bedraagt 100 mg.

De veiligheid van een eenmalige inname van meer dan 120 mg en van totale dagdosissen hoger dan 150 mg werd niet systematisch geëvalueerd.

Volwassenen:

Strattera moet gestart worden met een totale dagdosis van 40 mg. De startdosis moet gedurende minstens 7 dagen behouden worden alvorens ze te verhogen in functie van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis bedraagt 80 mg tot 100mg. De aanbevolen maximale totale dagdosis bedraagt 100 mg. De veiligheid van een eenmalige inname van meer dan 120 mg en van totale dagdosissen hoger dan 150 mg werd niet systematisch geëvalueerd.

Aanvullende informatie voor goed gebruik van het geneesmiddel :

Screening vóór de behandeling:

Vooraleer Strattera voor te schrijven is het noodzakelijk de medische voorgeschiedenis van de patiënt op een passende wijze na te trekken en een baseline evaluatie te doen van zijn of haar cardiovasculaire status, inclusief bloeddruk en hartslag (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Controle tijdens de behandeling:

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

Stoppen van de behandeling:

In de studies voor de ontwikkeling van het geneesmiddel werden er geen symptomen aangetoond die suggestief zijn voor ontweningsverschijnselen. In geval van aanzienlijke bijwerkingen kan atomoxetine snel stopgezet worden; in andere gevallen kan atomoxetine geleidelijk verminderd worden over een bepaalde tijdsperiode.

Behandeling met Strattera dient niet eindeloos te worden voortgezet. Een herevaluatie van de therapeutische nood moet uitgevoerd worden als de behandeling langer dan één jaar wordt gevolgd, in het bijzonder als de patiënt een stabiele en bevredigende respons heeft bereikt.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met leverinsufficiëntie : bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B), moeten de begin- en onderhoudsdosissen tot 50% van de gebruikelijke dosis verminderd worden. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C), moeten de begin- en onderhoudsdosissen tot 25% van de gebruikelijke dosis verlaagd worden. (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie : de systemische blootstelling aan atomoxetine van patiënten met terminaal nierfalen was hoger dan deze van gezonde personen (stijging met ongeveer 65 %), maar er werd geen verschil waargenomen als de blootstelling werd gecorrigeerd voor een dosis in mg/kg. Strattera mag bijgevolg toegediend worden aan ADHD patiënten met terminaal nierfalen of patiënten die minder ernstige nierinsufficiëntie vertonen, door gebruik te maken van het gewone doseringsschema. Atomoxetine kan hypertensie verergeren bij patiënten die lijden aan terminaal nierfalen (zie rubriek 5.2).

Ongeveer 7% van de kaukasische bevolking heeft een genotype dat overeenkomt met een niet-functionerend enzyme CYP2D6 (trage metaboliseerders van CYP2D6). Patiënten met dit genotype zijn blootgesteld aan veel hogere concentraties atomoxetine dan patiënten met een normaal functionerend enzyme. De trage metaboliseerders zijn daarom meer onderhevig aan bijwerkingen (zie rubriek 4.8 en 5.2). Voor patiënten met gekend genotype van trage metaboliseerder kan een lagere startdosis en een tragere titratie in overweging genomen 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 Strattera is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom dient Strattera niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. Strattera 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 gebruikt worden in combinatie met mono-amine-oxidase inhibitoren (MAOI). Atomoxetine mag niet gebruikt worden binnen de twee weken na stopzetting van een behandeling met MAOI. De behandeling met MAOI mag niet ingesteld worden binnen de twee weken na stopzetting van atomoxetine.

Atomoxetine mag niet gebruikt worden bij patiënten met nauwehoekglaucoom omdat het gebruik van atomoxetine in klinische studies in verband werd gebracht met een verhoogde incidentie van mydriasis.

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, occlusieve arteriopathie, angina pectoris, hemodynamisch significante aangeboren hartafwijking, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathieën (aandoeningen veroorzaakt door disfunctioneren van ionenkanalen). Ernstige cerebrovasculaire stoornissen zijn o.a. cerebrale aneurysma en cerebrovasculaire aanvallen.

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 effecten)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidaal gedrag

Suïcidale gedragingen (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met atomoxetine. Tijdens de dubbelblinde klinische studies waren suïcidale gedragingen zeldzaam, maar vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met atomoxetine in vergelijking met de groep behandeld met placebo, waarin geen voorval van dit soort was. 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 eerder bestaande hartafwijkingen

Plotselinge dood is gemeld bij patiënten met structurele hartafwijkingen die gebruikelijke doses atomoxetine innamen. Hoewel sommige ernstige structurele hartafwijkingen op zich 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 in overleg met een hartspecialist.

Cardiovasculaire effecten

Atomoxetine kan de hartslag en de bloeddruk beïnvloeden.

De meeste patiënten die atomoxetine innemen, vertonen een matige versnelling van het hartslag (gemiddeld < 10 slagen/minuut) en/of een stijging van de bloeddruk (gemiddeld < 5 mmHg) (cf. rubriek 4.8).

Gecombineerde data uit controleerd en niet-gecontroleerd klinisch onderzoek van ADHD laten echter zien dat ongeveer 8-12% van de kinderen en adolescenten, en 6-10% van de volwassenen meer uitgesproken veranderingen in hartslag (20 slagen per minuut of meer) en bloeddruk (15-20 mm HG of meer) hebben ervaren. Analyse van deze gegevens uit klinisch onderzoek laten zien dat ongeveer 15-26% van de kinderen en adolescenten, en 27-32% van de volwassenen veranderingen ondervonden zoals veranderingen in bloeddruk en hartslag tijdens behandeling met atomoxetine, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Langdurig aanhoudende veranderingen in de bloeddruk kunnen mogelijk bijdragen aan klinische gevolgen zoals myocard hypertrofie.

Tengevolge van deze bevindingen moet van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met atomoxetine een nauwkeurige historisch en lichamelijk onderzoek ondergaan om te beoordelen of ze een hartaandoening hebben. Zij moeten een verdere evaluatie van het hart door een specialist krijgen als de eerste bevindingen een dergelijke historie of aandoening doen vermoeden.

Het wordt aanbevolen om de hartslag en bloeddruk te meten en te noteren vóór het begin van de behandeling en, tijdens de behandeling, na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden, om mogelijke klinisch belangrijke verhogingen te detecteren. Voor pediatrie patiënten is het gebruik van een percentielcurve aanbevolen. Voor volwassenen dienen de huidige richtlijnen voor hypertensie te worden gevolgd.

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 moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten, bij wie de onderliggende pathologie kan verslechteren door verhoging van de bloeddruk en de hartslag, zoals patiënten met hypertensie, tachycardie, of een cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte.

Patiënten die tijdens de behandeling met atomoxetine symptomen als hartkloppingen, pijn op de borst bij inspanning, onverklaarde syncope, dyspnoe of andere symptomen die wijzen op hartaandoeningen ontwikkelen, moeten snel een evaluatie van het hart door een specialist ondergaan.

Bovendien dient atomoxetine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met syndroom van lang QT interval, aangeboren of verworven, of met familiale antecedenten van verlenging van QT interval (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Orthostatische hypotensie is eveneens gemeld. Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor hypotensie of toestanden 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 contact beoordeeld te worden op neurologische tekenen en symptomen.

Effecten op de lever

Zeer zelden zijn er spontane meldingen geweest van leverbeschadiging, wat zich manifesteert als verhoogde leverenzymwaarden en een verhoogd bilirubine met icterus. Ook is er zeer

zelden ernstige leverbeschadiging, inclusief acuut leverfalen, gemeld. Het gebruik van Strattera moet worden gestaakt bij patiënten met icterus of bij laboratoriumuitslagen die duiden op leverbeschadiging en Strattera mag niet opnieuw gestart worden.

Psychotische of manische symptomen

Tijdens behandeling opkomende psychotische of manische symptomen, bijvoorbeeld hallucinaties, waandenken, 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 Strattera zal zorgen voor een verergering van de al aanwezige psychotische of manische symptomen kan niet worden uitgesloten.

Agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit

Een vijandig gedrag (voornamelijk agressie, opstandig gedrag en woede) werd frequenter waargenomen tijdens de klinische studies bij de kinderen, adolescenten en volwassenen die behandeld werden met Strattera dan bij deze die behandeld werden met placebo. Emotionele labiliteit werd in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen behandeld met Strattera dan bij deze 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 ze niet vaak voorkomen, werden er allergische reacties zoals anafylactische reacties, huiduitslag, angioneurotisch oedeem en urticaria gerapporteerd bij patiënten die atomoxetine innamen.

Toevallen

Atomoxetine houdt een risico op toevallen in. Atomoxetine moet voorzichtig geïntroduceerd worden bij patiënten met antecedenten van toevallen. Het onderbreken van de behandeling met atomoxetine moet overwogen worden bij elke patiënt die toevallen vertoont of wanneer de frequentie van de toevallen stijgt waarbij elke andere oorzaak is uitgesloten.

Groei en ontwikkeling

De groei en de ontwikkeling bij kinderen en adolescenten moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling met atomoxetine. In geval van een langdurige behandeling moeten de patiënten opgevolgd worden en een verlaging of stopzetting van de behandeling moet overwogen worden bij kinderen en adolescenten die geen bevredigende groei of gewichtstoename vertonen.

De klinische gegevens suggereren geen nefast effect van atomoxetine op de cognitieve functies of de seksuele rijpwording; maar de beschikbare gegevens op lange termijn zijn beperkt. Patiënten die een langdurige behandeling nodig hebben, moeten dus nauwgezet opgevolgd worden.

Ontstaan of verergering 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 met atomoxetine behandeld geen verergering van hun tics vergeleken met patiënten met placebo behandeld. In een gecontroleerde studie bij adolescentie patiënten met ADHD en comorbide depressieve stoornis ervaren patiënten met atomoxetine behandeld geen verergering van hun depressie vergeleken met patiënten met placebo behandeld.

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

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

Pediatrische patiënten jonger dan zes jaar

Strattera 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

Strattera is niet aangewezen voor de behandeling van lange depressieve episoden en/of angststoornissen, aangezien de klinische studies die uitgevoerd werden bij volwassenen met deze aandoeningen, maar die geen ADHD hadden geen effect ten opzichte van placebo aantoonde (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere stoffen op atomoxetine

MAOI

Atomoxetine mag niet gebruikt worden samen met MAOI (zie rubriek 4.3.).

CYP2D6 inhibitoren (SSRI (bijvoorbeeld fluoxetine, paroxetine), kinidine, terbenafine)

Bij patiënten die deze geneesmiddelen krijgen, kan de blootstelling aan atomoxetine 6- tot 8-voudig verhoogd zijn en kan C_{ss} max 3 tot 4 maal hoger zijn, door metabolisering via de CYP2D6-weg. Langzamere titratie en een lagere einddosering van atomoxetine kan nodig zijn bij patiënten die reeds CYP2D6-inhibitoren gebruiken.

Als een CYP2D6 inhibitor wordt voorgeschreven of wordt gestopt na de titratie tot optimale dosis van atomoxetine, moeten de klinische respons en de tolerantie opnieuw geëvalueerd worden om te bepalen of een nieuwe dosisaanpassing vereist is.

Voorzichtigheid is vereist wanneer atomoxetine samen wordt toegediend met krachtige inhibitoren van cytochroom P450 maar niet van CYP2D6, bij patiënten met een traag metabolisme van CYP2D6, aangezien het risico op een klinisch belangrijke verhoging van het atomoxetine-gehalte bij de mens niet bekend is.

Salbutamol (of andere bèta₂-agonisten)

Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met hoge doses salbutamol via nebulisator of systemisch toegediend, aangezien de cardiovasculaire effecten versterkt kunnen worden.

Er zijn tegengestelde bevindingen gedaan met betrekking tot deze interactie.

Systemisch toegediend Salbutamol (600 µg i.v. gedurende 2 uur) in combinatie met atomoxetine (60mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) zorgde voor een verhoogde hartslag en een verhoogde bloeddruk. Deze effecten waren het meest uitgesproken na de eerste gezamenlijke toediening van salbutamol en atomoxetine maar keerden aan het einde van 8 uur terug naar de baseline. In een andere studie echter waren de effecten op bloeddruk en hartslag van een standaard geïnhaleerde dosis van salbutamol (200 µg) niet toegenomen door gezamenlijke toediening op korte termijn met atomoxetine (80 mg eenmaal daags gedurende

5 dagen). Dit betreft een onderzoek met gezonde Aziatische volwassenen die snelle atomoxetine metaboliseerders waren. Ook was er met of zonder atomoxetine geen verschil in hartslag na meerdere inhalaties van salbutamol (800µg)

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; doseringsaanpassingen van ofwel atomoxetine of salbutamol (of andere bèta₂-agonisten) kunnen gerechtvaardigd zijn.

Er bestaat een potentieel risico op verlenging van het QT interval wanneer atomoxetine wordt toegediend met andere geneesmiddelen die het QT interval verlengen (zoals neuroleptica, antiaritmica van klasse I en klasse III, moxifloxacin, erythromycine, methadon, mefloquine, tricyclische antidepressiva, lithium of cisapride), met geneesmiddelen die een onevenwicht in elektrolyten induceren (zoals thiazide diuretica) en met geneesmiddelen die CYP2D6 inhiberen.

Er bestaat een potentieel risico op toevallen met atomoxetine. Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de epileptogene drempel verlagen (zoals tricyclische antidepressiva of SSRI's, neuroleptica, fenothiazines of butyrofenonen, mefloquine, chloroquine, bupropion of tramadol) (zie rubriek 4.4). Bovendien wordt vanwege mogelijke onttrekkingstoevallen geadviseerd voorzichtig te zijn met het stoppen van gelijktijdige behandeling met benzodiazepinen.

Antihypertensiva

Atomoxetine moet voorzichtig worden gebruikt met bloeddrukverlagende middelen. Gezien een mogelijke verhoging van de bloeddruk kan atomoxetine de werkzaamheid van antihypertensiva verminderen. In het geval van significante veranderingen van de bloeddruk moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van de bloeddruk; herbeoordeling van ofwel atomoxetinebehandeling ofwel de behandeling met bloeddrukverlagende middelen 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 atomoxetinebehandeling ofwel de behandeling met vasoconstrictors kan gerechtvaardigd zijn.

Stoffen die een noradrenerg effect hebben

Stoffen die een noradrenerg effect hebben, moeten met voorzorg gebruikt worden als ze samen met atomoxetine worden toegediend, rekening houdend met de mogelijkheid van een additie of synergie van hun farmacologische effecten. Voorbeelden : antidepressiva zoals imipramine, venlafaxine en mirtazapine of decongestiva type pseudo-efedrine of fenylefrine.

Stoffen die een effect hebben op de pH in de maag

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

Stoffen die sterk gebonden zijn aan plasma-eiwitten

Tijdens *in vitro* studies die werden uitgevoerd met therapeutische concentraties van atomoxetine en andere, sterk aan plasma-eiwitten gebonden stoffen, hadden warfarine, acetylsalicylzuur, fenytoïne en diazepam geen invloed op de binding van atomoxetine aan humaan albumine. Zo ook had atomoxetine geen invloed op de binding van deze geneesmiddelen aan humaan albumine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek duiden in het algemeen niet op directe schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de partus of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Er zijn voor atomoxetine beperkte klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Dergelijke data zijn onvoldoende om te duiden op een verband of niet tussen atomoxetine en ongunstige gevolgen voor zwangerschap en/of borstvoeding.

Atomoxetine zou alleen mogen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus verantwoordt.

Borstvoeding

Atomoxetine en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk van ratten. Het is onbekend of atomoxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de vrouw. Omdat er gegevens ontbreken, moet atomoxetine vermeden worden tijdens de borstvoeding.

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

Er zijn beperkte gegevens over de invloed van atomoxetine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Strattera heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Kinderen en volwassen patiënten die behandeld werden met atomoxetine, waren vaker vermoeid, slaperig of duizelig dan deze van de placebogroep. Bijgevolg moeten de patiënten voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van een gevaarlijke machine, tot ze er zich van vergewist hebben dat hun prestaties niet verstoord worden door atomoxetine.

4.8 Bijwerkingen

Pediatrische patiënten:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In pediatrie placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn hoofdpijn, buikpijn¹ en verminderde eetlust de bijwerkingen die het meest frequent gerapporteerd werden tijdens een behandeling met atomoxetine, respectievelijk bij ongeveer 19%, 18% en 16% van de patiënten, maar ze leiden zelden tot stopzetting van de behandeling (respectievelijk 0,1% van de patiënten voor hoofdpijn, 0,2 % voor buikpijn en 0,0 % voor verminderde eetlust). Buikpijn en verminderde eetlust zijn gewoonlijk voorbijgaand.

In sommige gevallen werd er, in associatie met een verminderde eetlust en in het begin van de behandeling, een vertraging in de groei beschreven zowel wat betreft toename in gewicht als in lichaamslengte. Na een initiële vertraging in gewichtstoename en lengtegroei keerden gemiddeld genomen de patiënten behandeld met atomoxetine over een langere termijn terug tot hun oorspronkelijke gewichts- en groeicurve.

Misselijkheid, braken en slaperigheid² kan optreden bij ongeveer 10% tot 11% van de patiënten, met name tijdens de eerste behandelingsmaand. Maar deze episoden waren meestal licht tot matig van aard, voorbijgaand en leidden niet tot een groot aantal stopzettingen van de behandeling (stopzettingspercentage $\leq 0,5$ %).

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

Als gevolg van het effect van atomoxetine op het noradrenerge systeem, werd er orthostatische hypotensie (0,2%) en syncope (0,8%) gerapporteerd bij patiënten die atomoxetine innamen. Atomoxetine moet voorzichtig gebruikt worden in alle situaties die patiënten vatbaar kunnen maken voor hypotensie.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op bijwerkingen en labo-analyses verzameld tijdens klinische studies adolescenten en op spontane post-marketing meldingen bij kinderen en adolescenten.

Tabel met bijwerkingen

Waarde van de frequenties: 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 ($<1/10.000$).

| Orgaanklasse | Zeer vaak $\geq 1/10$ | Vaak $\geq 1/100, <1/10$ | Soms $\geq 1/1.000,$ $<1/100$ | Zelden $\geq 1/10.000,$ $<1/1.000$ |
|--|--------------------------------------|--|--|---|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Verminderde eetlust | Anorexie (verlies van eetlust) | | |
| Psychische stoornissen | | Prikkelbaarheid, stemmingswisselingen slapeloosheid ³ , opgewondenheid*, angst, depressie en depressieve stemming* en tics* | Suïcidaalgerelateerde gebeurtenissen, agressiviteit, vijandigheid, emotionele labiliteit**, psychoses (inclusief hallucinaties)* | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn, slaperigheid ² | Gevoel van duizeligheid | Syncope, tremor, migraine, paresthesie*, hypoesthesie*, toevallen**. | |
| Oogaandoeningen | | Mydriase | Wazig zicht | |
| Hartaandoeningen | | | Palpaties, sinusale tachycardie, verlenging van QT-interval** | |
| Bloedvataandoeningen | | | | Fenomeen van Raynaud |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Dyspnoe (zie rubriek 4.4) | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Buikpijn, braken, misselijkheid | Constipatie, dyspepsie | | |
| Lever- en galaandoeningen | | | verhoogd bilirubine in het bloed* | Abnormale/verhoogde leverfunctie-testen, icterus, hepatitis** |

| | | | | |
|--|--|---|-------------------------------------|---|
| | | | | leverbeschadiging, acuut leverfalen* |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Dermatitis, pruritus, huiduitslag | Hyperhidrose, allergische reacties | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | Vertraagde urineelozing, urineretentie |
| Orgaanklasse | Zeer vaak ≥ 1/10 | Vaak ≥ 1/100, <1/10 | Soms ≥ 1/1.000, <1/100 | Zelden ≥1/10.000, <1/1.000 |
| Voortplantingsstelsel- en Borstaandoeningen | | | | Priapisme, mannelijke genitale pijn |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Vermoeidheid, lethargie, thoracale pijn (zie rubriek 4.4) | Asthenie | |
| Onderzoeken | Verhoogde bloeddruk ⁴ , verhoogde hartslag ⁴ | Gewichtsverlies | | |

¹Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maaglast, abdominale last en epigastriumklachten.

²Omvat ook sedatie.

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

⁴Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale tekenen.

* zie rubriek 4.4

** zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

Trage metabolisierders van CYP2D6 (PM)

De volgende bijwerkingen traden op bij minstens 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (*poor metabolisers*, PM's) en waren statistisch significant frequenter bij PM's, in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren (*extensive metabolisers*, EM's): verminderde eetlust (24,1% van PM's, 17,0% van EM's); slapeloosheid gecombineerd (bevat slapeloosheid, doorslaapproblemen en niet kunnen inslapen, 14,9% van PM's, 9,7% van EM's); depressie gecombineerd (bevat depressie, ernstige depressie, depressieve symptomen, depressieve stemming en dysforie, 6,5% van PM's en 4,1% van EM's), gewichtsafname (7,3% van PM's, 4,4% van EM's), constipatie 6,8% van PM's, 4,3% van EM's); tremor (4,5% van PM's, 0,9% van EM's); sedatie (3,9% van PM's, 2,1% van EM's); schaaftwonden (3,9% van PM's, 1,7% van EM's); enuresis (3,0% van PM's, 1,2% van EM's); conjunctivitis (2,5% van PM's, 1,2% van EM's); syncope (2,5% van PM's, 0,7% van EM's); vroegtijdig 's ochtends ontwaken (2,3% van PM's, 0,8% van EM's); mydriasis (2,0% van PM's, 0,6% van EM's). De volgende bijwerking voldeed niet aan de hoger vermelde criteria, maar is opmerkelijk: gegeneraliseerde angststoornis (0,8% van PM's, 0,1% van EM's). In de studies die tot 10 weken duurden, was het gewichtsverlies bovendien meer uitgesproken bij de PM patiënten (gemiddeld 0,6 kg bij de EM patiënten en 1,1 kg bij de PM patiënten).

Volwassenen:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies bij volwassenen hadden gedurende behandeling met atomoxetine de volgende systeem/orgaanklassen de hoogste frequentie in bijwerkingen: maagdarmsstelsel- en

zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren verminderde eetlust (14,9%), slapeloosheid (11,3%), hoofdpijn (16,3%), droge mond (18,4%) en misselijkheid (26,7%). De meerderheid van deze bijwerkingen waren licht of matig ernstig en de bijwerkingen die het vaakst als ernstig zijn gemeld, waren misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en hoofdpijn. Urineretentie of vertraagde mictie bij volwassenen moeten beschouwd worden als fenomenen die potentieel verband houden met atomoxetine.

De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op bijwerkingen en labo-analyses verzameld tijdens klinische studies en op spontane post-marketing meldingen bij volwassenen.

Tabel met bijwerkingen

Waarde van de frequenties: 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 ($<1/10.000$).

| Orgaanklasse | 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*, vermindering van libido, slaapstoornissen, depressie en depressieve stemming*, angst | Suïcidaal-gerelateerde gebeurtenissen*, agressiviteit, vijandigheid en emotionele labiliteit*, rusteloosheid, tics*. | Psychose (inclusief hallucinaties)*. |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Gevoel van duizeligheid, dysgeusie, ; paresthesie, slaperigheid (inclusief sedatie), tremor | Syncope, migraine, hypoesthesie* | Toevallen** |
| Oogaandoeningen | | | Wazig zicht | |
| Hartaandoeningen | | Palpaties, tachycardie | Verlenging van QT interval** | |
| Bloedvataandoeningen | | Blozen, warmte-opwellingen | Koude extremiteiten | Raynaud's fenomeen |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Dyspnoe (zie rubriek 4.4) | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Droge mond, Misselijkheid | Buikpijn ¹ , constipatie, dyspepsie, flatulentie, braken. | | |
| Lever- en | | | | Abnormale/ |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| gelaandoeningen | | | | verhoogde leverfunctietesten, icterus, hepatitis Leverbeschadiging, acuut leverfalen, verhoogd bilirubine in het bloed * |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Dermatitis, hyperhidrose, huiduitslag. | Allergische reacties ⁴ , pruritus, urticaria. | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | Spierspasmen | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | Dysurie, pollakisurie, vertraagde urinelozing, urineretentie | Aandrang tot urineren | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | Dysmenorree, ejaculatiestoornissen, 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, thoracale pijn (zie rubriek 4.4.) | |
| Onderzoeken | Verhoogde bloeddruk ³ , verhoogde hartslag ³ | Gewichtsverlies | | |

¹Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maaglast, abdominale last en epigastriumklachten.

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

³Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale tekenen.

⁴Inclusief anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem.

* zie rubriek 4.4

** zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

CYP2D6 trage metaboliseerders (PM)

De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren ('poor metabolisers', PM's) en waren statistisch significant frequenter bij PM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren ('extensive metabolisers', EM's): wazig zien (3.9% van PM's, 1.3% van EM's), droge mond (34.5% van PM's, 17.4% van EM's), constipatie (11.3% van PM's, 6.7% van EM's), zich zenuwachtig voelen (4.9%

van PM's, 1.9% van EM's), verminderde eetlust (23.2% van PM's, 14.7% van EM's), tremor (5.4% van PM's, 1.2% van EM's), slapeloosheid (19.2% van PM's, 11.3% van EM's), slaapstoornis (6.9% van PM's, 3.4% van EM's), middernacht slapeloosheid (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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Overdosering

Tekens en symptomen

Tijdens de post-marketing periode zijn er meldingen geweest van niet-fatale acute en chronische overdosering met atomoxetine alleen. De symptomen die het meest frequent gerapporteerd werden bij acute en chronische overdosering waren gastro-intestinale symptomen, slaperigheid, duizeligheid, tremor en, abnormaal gedrag. Hyperactiviteit en agitatie zijn ook gerapporteerd. Er werden ook tekenen en symptomen waargenomen die overeenstemmen met een lichte tot matige stimulatie van het sympathische zenuwstelsel (bijvoorbeeld tachycardie, verhoogde bloeddruk, mydriasis, monddroogte), en gevallen van jeuk en rash werden ook gerapporteerd. De meeste verschijnselen waren licht tot matig van aard. In bepaalde gevallen van atomoxetine overdosering werden toevallen gerapporteerd en zeer zelden gevallen van QT-interval verlenging. Fatale acute overdoseringen met een mengeling van atomoxetine en tenminste één ander geneesmiddel zijn gemeld.

In de klinische studies is er een beperkte klinische ervaring met atomoxetine overdosering.

Aanpak

De luchtwegen moeten vrijgemaakt worden. Actieve kool kan nuttig zijn om de absorptie te beperken als de patiënt zich aanbiedt binnen het uur na de inname. Cardiovasculaire monitoring en toezicht op de vitale functies zijn aanbevolen ter aanvulling van een symptomatische behandeling en aangepaste ondersteunende maatregelen. De patiënt moet gedurende minimum 6 uur in observatie blijven. Aangezien atomoxetine sterk gebonden is aan plasma-eiwitten, is het weinig waarschijnlijk dat dialyse nuttig is in geval van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Psychoanaleptica - Sympathicomimeticum met centrale werking, ATC code: N06BA09.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het veronderstelde werkingsmechanisme is dat atomoxetine een krachtige en zeer selectieve remmer is van de presynaptische carrier van noradrenaline, maar zonder direct effect op de carriers van serotonine en dopamine. Atomoxetine heeft een geringe affiniteit voor de andere noradrenerge receptoren of voor de carriers of receptoren van de andere neurotransmitters. Atomoxetine heeft twee belangrijke geoxideerde metabolieten : 4-hydroxyatomoxetine en N-demethylatomoxetine. De inhiberende activiteit van de noradrenaline carrier van 4-hydroxyatomoxetine is even krachtig als atomoxetine, maar in tegenstelling tot atomoxetine, heeft deze metaboliet ook enige inhiberende activiteit op de serotonine carrier. Maar een effect op deze carrier is waarschijnlijk miniem omdat het grootste deel van 4-hydroxyatomoxetine verder gemetaboliseerd wordt zodat zijn plasmaspiegel veel lager is (1 % van de concentratie aan atomoxetine bij snelle metaboliseerders en 0,1 % van de concentratie aan atomoxetine bij trage metaboliseerders). N-demethylatomoxetine heeft een farmacologische activiteit die veel geringer is dan atomoxetine. Deze molecule circuleert in het plasma in lage concentraties bij de snelle metaboliseerders en in concentraties die vergelijkbaar zijn met deze van atomoxetine (moedermolecule) in steady state bij de trage metaboliseerders.

Atomoxetine is geen psychostimulerend middel en is geen amfetaminederivaat. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die het vermogen van geneesmiddelenmisbruik bij volwassenen evalueerde, was het type respons van de patiënten die behandeld werden met atomoxetine niet suggestief voor stimulerende of euforiserende eigenschappen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrie patiënten

Strattera werd bestudeerd in klinische studies bij meer dan 5000 kinderen en adolescenten met ADHD. De doeltreffendheid op korte termijn van Strattera bij de behandeling van ADHD werd oorspronkelijk bepaald in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies die zes tot negen weken duurden. De tekens en symptomen van ADHD werden geëvalueerd door de gemiddelde veranderingen tussen de waarde bij inclusie en de laatste waarde onder behandeling te vergelijken bij de patiënten in de Strattera en placebogroepen. In elk van de zes studies was atomoxetine statistisch significant beter dan placebo voor de vermindering van de tekens en symptomen van ADHD.

De doeltreffendheid van atomoxetine voor het behoud van een respons op de symptomen werd bovendien aangetoond in een placebogecontroleerde studie gedurende één jaar bij 400 kinderen en adolescenten die hoofdzakelijk werd uitgevoerd in Europa (ongeveer 3 maanden kortetermijnbehandeling volgens een open protocol gevolgd door 9 maanden onderhoudsbehandeling volgens een dubbelblind, placebogecontroleerd protocol). Het percentage patiënten die hervielen na één jaar bedroeg 18.7% en 31.4% (respectievelijk in de atomoxetine en placebo groepen). De patiënten die hun behandeling voortzetten gedurende 6 bijkomende maanden na 1 jaar behandeling met atomoxetine waren minder geneigd om te hervallen of een partiële terugkeer van de symptomen te ondervinden dan de patiënten die de behandeling stopzetten of die overschakelden op placebo (respectievelijk 2 % versus 12 %). Bij kinderen en adolescenten moet het voordeel van de behandeling regelmatig geëvalueerd worden als er een behandeling op lange termijn wordt overwogen.

Strattera bleek doeltreffend te zijn in een eenmaal daagse inname en in meerdere aparte innamen, toegediend 's morgens en in de late namiddag of vooravond. Strattera, toegediend eenmaal per dag, gaf een statistisch significant grotere afname van de symptomen van ADHD, geëvalueerd door leerkrachten en ouders, dan placebo.

Studies in vergelijking met een actieve comparator

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

Volwassenen

Strattera is onderzocht in studies bij meer dan 4800 volwassenen, die voldeden aan de diagnostische criteria voor ADHD in DSM IV. De acute werkzaamheid van Strattera bij de behandeling van volwassenen werd vastgesteld in 6 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een duur van tien tot zestien weken. Tekenen en symptomen van ADHD werden geëvalueerd door middel van een vergelijking van gemiddelde verandering tussen uitgangswaarde en eindpunt van met Strattera 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 (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 2 placebogecontroleerde studies van 6 maanden, maar niet aangetoond in een derde studie (Tabel X).

Tabel X Gemiddelde veranderingen in de mate van werkzaamheid voor placebogecontroleerde studies

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

| | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-------|--------|------|--------|---|---|
| LYCW | ATX | 113 | -14,3 | <0,001 | -1,2 | <0,001 | - | - |
| | PBO | 120 | -8,3 | | -0,7 | | | |

Afkortingen: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoxetine; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = last observation carried forward; PBO = placebo.

a ADHD symptom scales; getoonde resultaten voor Study LYBY gelden voor AISRS; resultaten voor alle andere gelden voor CAARS-Inv:SV

In gevoeligheidsanalyses die gebruik maken van een methode waarbij voor patiënten zonder metingen in de uitgangssituatie de laatste observatie in de uitgangssituatie wordt voortgezet (dit zijn alle behandelde patiënten), waren de resultaten consistent met de resultaten in tabel X.

In een analyse van klinisch betekenisvolle respons in alle 6 acute studies en in beide succesvolle lange termijn studies hadden de met atomoxetine behandelde patiënten bij gebruik van verscheidene van te voren en achteraf vastgestelde definities, consistent een statistisch hogere responsratio 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

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

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

In twee van de acute studies werden patiënten met ADHD en comorbide alcoholisme of sociale angststoornissen bestudeerd en in beide studies waren de ADHD-symptomen verbeterd. In de studie met comorbide alcoholmisbruik waren er geen verschillen tussen atomoxetine en placebo met betrekking tot het alcoholgebruik. In de studie met comorbide angst verslechterde de comorbide angstaandoening niet met 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) en waarin zij gerandomiseerd werden om gedurende nog eens 6 maanden een dubbelblinde behandeling met atomoxetine of placebo te krijgen. 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 slecht 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 verhoging van het QTc interval bij verhoogde atomoxetineconcentratie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van atomoxetine bij kinderen en adolescenten zijn gelijkaardig aan deze die waargenomen worden bij volwassenen. De farmacokinetische eigenschappen van atomoxetine werden niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat atomoxetine capsules en drank bioequivalent zijn.

Absorptie: Atomoxetine wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening; de gemiddelde maximale plasmaspiegel (C_{max}) wordt bereikt ongeveer 1 tot 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van atomoxetine na orale toediening was gelegen tussen 63 % en 94 % afhankelijk van de interindividuele variaties van het geringe first pass metabolisme. Atomoxetine mag toegediend worden met of zonder voedsel.

Distributie: Atomoxetine wordt uitgebreid verdeeld en is sterk (98 %) gebonden aan plasma-eiwitten, vooral albumine.

Biotransformatie: Atomoxetine ondergaat een biotransformatie hoofdzakelijk via de enzymatische pathway van cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). Personen met een verminderde activiteit van deze metabolisatie (trage metaboliseerders) vertegenwoordigen ongeveer 7% van de kaukasische bevolking, en hebben verhoogde atomoxetine plasmaconcentraties in vergelijking met personen met een normale enzymatische activiteit (snelle metaboliseerders). Voor de trage metaboliseerders is de area under the curve (AUC) van atomoxetine ongeveer 10 keer groter en de maximale concentratie bij steady state ($C_{ss, max}$) ongeveer 5 keer groter in vergelijking met die van snelle metaboliseerders. De belangrijkste oxidatieve metaboliet die gevormd wordt is 4-hydroxyatomoxetine, die snel gegluconideerd wordt. 4-hydroxyatomoxetine is even actief als atomoxetine maar circuleert in het plasma in veel lagere concentraties. Hoewel 4-hydroxyatomoxetine vooral gevormd wordt door de CYP2D6 pathway, kan, bij patiënten met een tekort aan CYP2D6 activiteit, de vorming van 4-hydroxyatomoxetine gebeuren via verschillende andere enzymen van cytochroom P450, maar aan een trager ritme. Atomoxetine veroorzaakt geen inhibitie of inductie van CYP2D6 in therapeutische dosissen.

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 bedraagt 3,6 uur bij snelle metaboliseerders en 21 uur bij trage metaboliseerders. Atomoxetine wordt vooral uitgescheiden onder de vorm van 4-hydroxyatomoxetine-O-gluconide, hoofdzakelijk in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit: De farmacokinetiek van atomoxetine is lineair voor het interval van bestudeerde dosissen zowel bij de trage metaboliseerders als bij de snelle metaboliseerders.

Speciale patiëntengroepen:

Leverinsufficiëntie resulteert in een verminderde klaring van atomoxetine, een verhoogde atomoxetine concentratie (AUC verdubbeld bij matige insufficiëntie en verviervoudigd bij ernstige insufficiëntie), en een verlengde halfwaardetijd van de moedersubstantie in vergelijking met personen met hetzelfde genotype van snelle metaboliseerder van CYP2D6. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh klasse B en C) moeten de initiële doses en de doeldoses aangepast worden (zie rubriek 4.2).

De gemiddelde atomoxetine plasmaconcentratie bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is in het algemeen hoger dan het gemiddelde bij gezonde patiënten, geïllustreerd door verhogingen van maximale concentraties – C_{max} – (verschil van 7%) en van area under the curve – AUC_{0-∞} – (verschil van ongeveer 65%). Na aanpassing voor het lichaamsgewicht zijn de verschillen tussen de twee groepen verminderd. De farmacokinetiek van atomoxetine en zijn metabolieten bij personen met een terminale nierinsufficiëntie laat uitschijnen dat een dosisaanpassing niet nodig is (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Ten gevolge van de dosisbeperking opgelegd door de klinische (of excessieve farmacologische) respons van dieren op de stof in combinatie met metabolische verschillen tussen diersoorten, veroorzaakten maximale doses in niet-klinische studies atomotexinespiegels die soortgelijk of lichtjes hoger waren dan diegene die werden verkregen met de aanbevolen maximale dagdoses bij patiënten met een traag metabolisme van CYP2D6.

Er werd een studie uitgevoerd bij jonge ratten om de effecten van atomoxetine op de groei, de neurologische gedragsontwikkeling en de seksuele ontwikkeling te evalueren. Er werd een lichte vertraging van het verschijnen van de vaginale opening (bij alle dosissen) en van het loskomen van de voorhuid (≥ 10 mg/kg/dag), alsook een lichte afname van het gewicht van de bijbal en van het aantal spermatozoïden (≥ 10 mg/kg/dag) waargenomen; maar er waren geen effecten op de fertiliteit of de reproductieve prestaties. De betekenis van deze waarnemingen bij de mens is onbekend.

Drachtige konijnen kregen via vetmesting dosissen atomoxetine tot 100 mg/kg/dag gedurende de periode van organogenese. Bij deze dosis werd er in één studie op drie een afname van het aantal levende foetussen, een toename van vroegtijdige resorpties en een lichte toename van de incidentie van atypische carotis arteriën en ontbreken van de arteria subclavia waargenomen. Deze resultaten werden vastgesteld in doses die een lichte toxiciteit bij de moeder veroorzaakten. De incidentie van deze waarnemingen situeert zich binnen de reeds geobserveerde controlewaarden. De dosis zonder effect was 30 mg/kg/dag. De blootstelling aan niet-eiwitgebonden atomoxetine (AUC) van konijnen, behandeld met een dosis van 100 mg/kg/dag was ongeveer 3,3 maal (snelle metaboliseerders van CYP2D6) en 0,4 maal (trage metaboliseerders van CYP2D6) deze die werd gemeten bij mensen, behandeld met de maximale dosis van 1,4 mg/kg/dag. De waarnemingen in één van de drie studies op konijnen zijn dubbelzinnig en hun relevantie bij de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
Dimeticon

Capsule :

Natriumlaurylsulfaat

Gelatine

Kleurstoffen van de capsulehuls:

10 mg: titaandioxide E 171

18 mg: geel ijzeroxide E172

25 mg, 40 mg en 60 mg: FD&C Blue 2 (Indigokarmijn) E132 en titaandioxide E 171

80 mg en 100 mg : geel ijzeroxide E172, rood ijzeroxide E172 en titaandioxide E171

Kleurstoffen van het capsulelichaam:

60 mg: geel ijzeroxide E172

10 mg, 18 mg, 25 mg en 80 mg : titaandioxide E 171

40 mg : FD&C Blue 2 (Indigokarmijn) E132 en titaandioxide E 171

100 mg : geel ijzeroxide E172, rood ijzeroxide E172 en titaandioxide E171

Eetbare zwarte inkt SW-9008 of eetbare zwarte inkt SW-9010 (bevat : gomlak, en zwart ijzeroxide (E172))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen in polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/Polychlorotrifluoroethyleen (PCTFE), bedekt met een aluminiumfilm.

Beschikbaar in dozen van 7, 14, 28 en 56 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De capsules mogen niet geopend worden. Atomoxetine is een stof die de ogen irriteert. In geval de ogen in contact komen met de capsules, moet het getroffen oog onmiddellijk met water gespoeld worden, en moet advies van de dokter gevraagd worden. De handen of andere oppervlakken die eventueel gecontamineerd zijn, moeten zo snel mogelijk gewassen worden.

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

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

Eli Lilly Benelux N.V.

Markiesstraat 1

1000 Brussel

België

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

- Strattera 10 mg harde capsules: BE281766
- Strattera 18 mg harde capsules: BE281775
- Strattera 25 mg harde capsules: BE281784
- Strattera 40 mg harde capsules: BE281793
- Strattera 60 mg harde capsules: BE281802
- Strattera 80 mg harde capsules: BE323985
- Strattera 100 mg harde capsules: BE323994

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 20/03/2006.

Datum van laatste verlenging: 27/05/2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2021.

Goedkeuringsdatum: 07/2021.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be).