

## **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 capsule bevat atomoxetine hydrochloride overeenkomend met 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg of 100 mg atomoxetine.

Voor een volledige lijst hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsule, hard

STRATTERA 10 mg capsules harde capsule, ondoorschijnend wit, in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3227' en '10 mg'.

STRATTERA 18 mg capsules, harde capsule, goudkleurig (kapje) en ondoorschijnend wit (romp), in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3238' en '18 mg'.

STRATTERA 25 mg capsules, harde capsule, ondoorschijnend blauw (kapje) en ondoorschijnend wit (romp), in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3228' en '25 mg'.

STRATTERA 40 mg capsules, harde capsule, ondoorschijnend blauw, in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3229' en '40 mg'.

STRATTERA 60 mg capsules, harde capsule, ondoorschijnend blauw (kapje) en goudkleurig (romp), in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3239' en '60 mg'.

STRATTERA 80 mg capsules, harde capsule, ondoorschijnend bruin (kapje) en ondoorschijnend wit (romp), in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3250' en '80 mg'.

STRATTERA 100 mg capsules, harde capsule, ondoorschijnend bruin, in zwarte inkt bedrukt met 'Lilly 3251' en '100 mg'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Strattera is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en bij adolescenten als onderdeel van een breed behandelprogramma. De behandeling moet worden gestart door een medisch specialist in de behandeling van ADHD. De diagnose behoort te worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen van de ICD-10.

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

Een breed behandelprogramma omvat doorgaans psychologische, educatieve en sociale maatregelen en is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals: chronisch kort de aandacht kunnen vasthouden, makkelijk afleidbaar 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 kinderen 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 van het kind in relatie tot diens leeftijd en de persistentie van de symptomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Strattera kan worden toegediend als een enkelvoudige dagelijkse dosis in de ochtend, met of zonder voedsel. Patiënten die geen bevredigende klinische respons bereiken (verdraagbaarheid of werkzaamheid) bij het eenmaal daags innemen van Strattera, kunnen baat hebben bij tweemaal daags inname, in gelijk verdeelde doses in de ochtend en laat in de middag of vroeg in de avond.

### Dosering bij kinderen/adolescenten tot een lichaamsgewicht van 70 kg:

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

### Dosering bij kinderen/adolescenten met een lichaamsgewicht boven 70 kg:

Strattera dient te worden gestart met een totale dagelijkse dosis van 40 mg. De startdosis moet minimaal 7 dagen worden voortgezet, alvorens de dosis te verhogen op geleide van de klinische respons en verdraagbaarheid. De aanbevolen onderhoudsdosering is 80 mg. Er is geen aanvullend voordeel aangetoond voor doses boven 80 mg (zie rubriek 5.1). De maximale aanbevolen totale dagelijkse dosis bedraagt 100 mg. De veiligheid van enkelvoudige doses boven 120 mg en van totale dagelijkse doses boven 150 mg is niet systematisch onderzocht. In sommige gevallen kan de behandeling op volwassen leeftijd voortgezet worden.

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

Atomoxine dient gebruikt te worden in overeenstemming met nationale klinische richtlijnen bij de behandeling van ADHD als die beschikbaar zijn.

#### **Screening vóór de behandeling:**

Voordat u Strattera voorschrijft is het noodzakelijk de medische historie 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 op een percentiel grafiek genoteerd te worden na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden (zie rubriek 4.4).

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

Indien patiënten na 1 jaar hun behandeling verder voortzetten met atomoxetine, wordt een herevaluatie aanbevolen van de noodzaak tot therapie door een specialist, die is gespecialiseerd in de behandeling van ADHD.

Bij adolescenten bij wie de symptomen blijven bestaan tot in de volwassenheid en bij wie een duidelijk voordeel van de behandeling is aangetoond, kan de behandeling op volwassen

leeftijd voortgezet worden. Echter, het is niet geschikt om bij volwassenen een behandeling met Strattera te beginnen.

#### Speciale patiëntgroepen

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

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

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

Oudere patiënten: niet van toepassing.

#### **Kinderen 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).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor atomoxetine of voor (één van) de hulpstoffen.

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

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

Atomoxetine mag niet worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen waarvan verwacht wordt dat hun conditie verslechtert wanneer zij een verhoogde bloeddruk of hartslag ervaren die klinisch relevante is (bijvoorbeeld 15 tot 20 mm Hg in bloeddruk of 20 slagen per minuut in hartslag) (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik- cardiovasculaire effecten). Ernstige cardiovasculaire stoornissen zijn onder andere ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante aangeboren hartziekte, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathieën (aandoeningen veroorzaakt door het disfunctioneren van ionkanalen). Ernstige cerebrovasculaire stoornissen kunnen onder meer cerebraal aneurisma of beroerte omvatten.

Atomoxetine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met feochromocytoom of een voorgeschiedenis van feochromocytoom (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Cardiovasculaire gevolgen)

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

##### **Suïcidaal gedrag**

Suïcidaal gedrag (suicide pogingen en suicide gedachten) is gemeld bij met atomoxetine behandelde patiënten. In dubbelblinde klinische studies was suïcidaal gedrag zeldzaam, maar werd vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met atomoxetine dan bij diegenen die behandeld werden met placebo, waarbij geen voorvallen waren. 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 structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen**

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

##### **Cardiovasculaire effecten**

Atomoxetine kan de hartslag en de bloeddruk beïnvloeden.

De meeste patiënten die atomoxetine gebruiken, ervaren een lichte stijging van hartslag (gemiddeld <10 slagen/minuut) en/of stijging van de bloeddruk (gemiddeld <5 mmHg) die niet klinisch relevant hoeven te zijn (zie rubriek 4.8).

Gecombineerde data uit gecontroleerd en niet-gecontroleerd klinisch onderzoek naar ADHD laten echter zien dat sommige patiënten (ongeveer 6-12% van de kinderen en volwassenen) klinisch relevante veranderingen in hartslag (20 slagen per minuut of meer) en bloeddruk (15-20 mm Hg of meer) ervaren. Analyse van deze gegevens uit klinisch onderzoek laten zien dat ongeveer 15-32% van de patiënten die klinisch relevante veranderingen in bloeddruk en hartslag tijdens behandeling met atomoxetine ervaarden, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden.

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 hartziekte hebben. Zij moeten een verdere specialistische evaluatie van het hart krijgen als de eerste bevindingen een dergelijke historie of ziekte doen vermoeden.

Aanbevolen wordt de hartslag en bloeddruk te meten en te noteren op een percentiel grafiek vóór het begin van de behandeling en, tijdens de behandeling, na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden, om mogelijke klinisch relevante verhogingen te detecteren.

Atomoxetine mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen waarvan verwacht wordt dat hun conditie verslechtert wanneer zij een verhoogde bloeddruk of hartslag ervaren die klinisch relevant kan zijn (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties- ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire stoornissen).

Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten, bij wie de onderliggende medische conditie kan verslechteren door verhoging van de bloeddruk en de

hartslag, zoals patiënten met hypertensie, tachycardie of cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen. Patiënten die tijdens behandeling met atomoxetine symptomen ontwikkelen die wijzen op hartaandoeningen, moeten direct een specialistische evaluatie van het hart ondergaan.

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

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

### **Cerebrovasculaire effecten**

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

### **Gevolgen voor de lever**

Zeer zelden zijn spontane gevallen van leverbeschadiging gemeld, wat zich manifesteert als verhoogde leverenzymwaarden en bilirubine met icterus. Ook is zeer zelden ernstige leverbeschadiging gemeld, waaronder acuut leverfalen. Het gebruik van Strattera dient te worden gestaakt bij patiënten met icterus of bij laboratoriumuitslagen die duiden op leverbeschadiging en dient dan niet opnieuw te worden gestart.

### **Psychotische of manische symptomen**

Door behandeling opkomende psychotische of manische symptomen, bijvoorbeeld hallucinaties, waandenkbeelden, manie of agitatie bij kinderen en adolescenten 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**

In klinische studies werden vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) en emotionele labiliteit vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met Strattera dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Patiënten dienen strikt gecontroleerd te worden op het optreden of verergeren van agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit.

### **Mogelijke allergische reacties**

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

### **Toevallen**

Toevallen zijn een mogelijk risico bij het gebruik van atomoxetine. Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen. Overwogen dient te worden atomoxetine te staken bij elke patiënt die een toeval ontwikkelt,

of als er sprake is van toename in frequentie van toevallen en er geen andere oorzaak is geïdentificeerd.

### **Groei en ontwikkeling**

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

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

### **Opnieuw beginnen of verergeren van comorbide depressie, angst en tics**

In een gecontroleerde studie bij pediatrie patiënten met ADHD en comorbide chronische motorische tics of syndroom van Gilles de la Tourette ervaren patiënten die met atomoxetine behandeld waren geen verergering van hun tics vergeleken met patiënten die met placebo behandeld waren.

In een gecontroleerde studie bij adolescente patiënten met ADHD en comorbide depressieve stoornis ervaren patiënten die met atomoxetine behandeld waren geen verergering van hun depressie vergeleken met patiënten die met placebo behandeld waren.

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

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

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

### **Kinderen 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.

### **Andere indicaties**

Strattera is niet geïndiceerd voor de behandeling van episodes van depressie in engere zin en/of angst aangezien in klinische studies bij volwassenen de werkzaamheid niet aangetoond is in vergelijking met placebo en de resultaten derhalve negatief waren.

## **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), quinidine, 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 kan nodig zijn bij patiënten die reeds CYP2D6-remmers gebruiken. Als een CYP2D6-remmer is voorgeschreven of gestopt nadat titratie tot de juiste atomoxetine dosering heeft plaatsgevonden, dienen het klinische effect en tolerantie herbeoordeeld te worden voor de desbetreffende patiënt om vast te stellen of dosisaanpassing nodig is.

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

Salbutamol(of andere bèta<sub>2</sub>-agonisten): Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met hoge doses salbutamol (of andere bèta<sub>2</sub>-agonisten) via nebulisator of systemisch toegediend, aangezien cardiovasculaire effecten versterkt kunnen worden.

Ten aanzien van deze interactie zijn tegengestelde bevindingen gedaan. Systemisch toegediend Salbutamol (600 µg i.v. gedurende 2 uur) in combinatie met atomoxetine (60 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) zorgde voor een verhoging van hartslag en bloeddruk. Dit effect is het meest gebleken na de eerste gecombineerde toediening van salbutamol en atomoxetine, maar keerde tenslotte na 8 uur weer terug naar de baseline. Echter in een ander onderzoek met gezonde Aziatische volwassenen die snelle atomoxetine metaboliseerders waren, waren de effecten op bloeddruk en hartslag van een standaard geïnhaleerde dosis van salbutamol (200 µg) niet toegenomen door korte termijn gezamenlijke toediening met atomoxetine (80 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen). Tegelijkertijd was de hartslag na meerdere inhalaties van salbutamol (800µg), met of zonder atomoxetine, niet verschillend.

In het geval van significante verhogingen van hartslag en bloeddruk gedurende de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen, moet er aandacht besteed worden aan het monitoren van hartslag en bloeddruk; dosisaanpassingen van ofwel atomoxetine of salbutamol (of andere bèta<sub>2</sub>-agonisten) kunnen gerechtvaardigd zijn.

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

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

### **Antihypertensiva**

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

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

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

herbeoordeling van ofwel behandeling met atomoxetine ofwel de behandeling met vasoconstrictors kan gerechtvaardigd zijn.

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

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

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn voor atomoxetine geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van de embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Atomoxetine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

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 is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Atomoxetine werd in verband gebracht met toegenomen frequenties van vermoeidheid in vergelijking met placebo. Uitsluitend bij pediatrische patiënten werd atomoxetine in verband gebracht met toegenomen frequenties van somnolentie in vergelijking met placebo. Patiënten dient te worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het autorijden of het bedienen van gevaarlijke machines totdat zij met redelijke zekerheid weten dat hun prestatie niet wordt beïnvloed door atomoxetine.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Kinderen en adolescenten:

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

In verband met de verminderde eetlust, verloren sommige patiënten vroeg in de behandeling gewicht (gemiddeld ongeveer 0,5 kg) en de effecten waren het grootst bij de hoogste doses. Na een aanvankelijke afname in gewicht vertoonden met atomoxetine behandelde patiënten

een gemiddelde gewichtstoename tijdens lange-termijn behandeling. Groeipercentages (gewicht en lengte) na 2 jaar behandeling zijn nagenoeg normaal (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Onderstaande tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van ongewenste neveneffecten en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies bij kinderen en adolescenten en spontane meldingen van kinderen/adolescenten en volwassenen gedurende de post marketing periode

*Tabel: bijwerkingen*

Geschatte frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$ ), Zeer zelden ( $<1/10.000$ ), data van spontane meldingen (frequentie niet bekend – kan niet geschat worden uit de beschikbare data).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Post marketing periode.Spontane meldingen*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verminderde eetlust.	Anorexie (verlies van eetlust).		
<b>Psychische stoornissen</b>		Prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, slapeloosheid <sup>3</sup> .	Suïcidaal gedrag, agressie, vijandigheid, emotionele labiliteit**, vroegtijdig 's ochtends ontwaken.	Psychoses (inclusief hallucinaties)**, opgewondenheid**, depressie en depressieve stemming**, angst, tics**.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, slaperigheid <sup>2</sup> .	Duizeligheid.	Syncope, tremor, migraine	Toevallen*** paresthesie, hypo-esthesie**.
<b>Oogaandoeningen</b>			Mydriasis.	
<b>Hart aandoeningen</b>			Palpataties, sinustachycardie.	Verlengd QT interval***.
<b>Bloedvataandoeningen</b>				Raynaud fenomeen.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Pijn in abdomen <sup>1</sup> ,	Obstipatie, dyspepsie.		

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Post marketing periode.Spontane meldingen*
	braken, misselijkheid.			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Afwijkende/verhoogde leverfunctie testen, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen, verhoogd bilirubine in het bloed**.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Dermatitis, huiduitslag.	Pruritus, hyperhydrosis, allergische reacties.	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				Vertraagde urinelozing, urine-retentie.
<b>Voortplantingsstelsel- en Borstaandoeningen</b>				Priapisme, mannelijke genitale pijn.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, lusteloosheid.	Krachteloosheid	
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogde bloeddruk <sup>4</sup> , verhoogde hartslag <sup>4</sup>	Gewichtsverlies,		

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

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

<sup>3</sup>Omvat ook niet kunnen inslapen en doorslaapproblemen.

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

\* Deze meldingen zijn verkregen dmv spontane meldingen. Het is niet mogelijk een exacte frequentie vast te stellen.

\*\* zie rubriek 4.4

\*\*\* zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

#### CYP2D6 trage metaboliseerders (PM)

De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren ('poor metabolisers', PM's) en waren statistisch significant frequenter bij PM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren ('extensive metabolisers', EM's): verminderde eetlust (24,1% van PM's, 17,0% van EM's); slapeloosheid gecombineerd (bevat slapeloosheid, doorslaapproblemen en niet kunnen inslapen, 14,9% van PM's, 9,7% van EM's); depressie gecombineerd (bevat depressie, ernstige depressie, depressieve symptomen, depressieve stemming en dysforie, 6,5% van PM's en 4,1% van EM's), gewichtsafname (7,3% van PM's, 4,4% van EM's), constipatie 6,8% van PM's, 4,3% van

EM's); tremor (4,5% van PM's, 0,9% van EM's); sedatie (3,9% van PM's, 2,1% van EM's); schaafwonden (3,9% van PM's, 1,7% van EM's); enuresis (3,0% van PM's, 1,2% van EM's); conjunctivitis (2,5% van PM's, 1,2% van EM's); syncope (2,5% van PM's, 0,7% van EM's); vroegtijdig 's ochtends ontwaken (2,3% van PM's, 0,8% van EM's); mydriasis (2,0% van PM's, 0,6% van EM's). De volgende bijwerking voldeed niet aan bovenstaande criteria, maar is opmerkelijk: gegeneraliseerde angststoornis (0,8% van PM's en 0,1% van EM's). Bovendien was gewichtsverlies meer uitgesproken bij PM patiënten in studies die tot 10 weken duurden (gemiddeld 0,6 kg bij EM's en 1,1 kg bij PM's).

#### Volwassenen:

Bij volwassenen waren de meest frequent gemelde bijwerkingen bij de behandeling met atomoxetine van gastro-intestinale aard en slaperigheid. Een klacht met betrekking tot urineretentie of vertraagde urinelozing bij volwassenen dient te worden beschouwd als mogelijk gerelateerd aan atomoxetine. Er werden geen ernstige veiligheidsproblemen waargenomen tijdens acute of lange-termijn behandeling.

Onderstaande tabel van bijwerkingen is gebaseerd op meldingen van ongewenste neveneffecten en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies bij volwassenen en spontane meldingen van kinderen/adolescenten en volwassenen gedurende post marketing periode.

#### *Tabel: bijwerkingen*

Geschatte frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ - $<1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ - $<1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$ ), Zeer zelden ( $<1/10.000$ ), data van spontane meldingen (frequentie niet bekend – kan niet geschat worden uit de beschikbare data).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Post marketing periode.Spontane meldingen*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verminderde eetlust			
<b>Psychische stoornissen</b>	Slaperigheid <sup>2</sup> .	Afgenomen libido, slaapprobleem.	Vroegtijdig 's ochtends ontwaken.	Suïcidaal gedrag, agressie, vijandigheid, emotionele labiliteit,** psychoses (inclusief hallucinaties),** opgewondenheid** depressie en depressieve stemming**, angst, tics**.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid, sinus hoofdpijn, paresthesie, tremor.	Syncope, migraine	Toevallen*** Hypo-esthesie**.
<b>Hart aandoeningen</b>		Palpaties, tachycardie.		Verlengd QT interval***
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Opvliegers.	Perifere	Raynaud's

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Post marketing periode.Spontane meldingen*
			koudheid.	fenomeen.
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Droge mond, misselijkheid.	Abdominale pijn <sup>1</sup> , obstipatie, dyspepsie, flatulentie.		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Afwijkende/ verhoogde leverfunctie testen, geelzucht, hepatitis, leverbeschadiging, acuut leverfalen, verhoogd bilirubine in het bloed**.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Dermatitis, hyperhydrosis, huiduitslag.	Allergische reacties.	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Dysurie, vertraagde urinelozing, urineretentie		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Dysmenorroe, ejaculatiestoornissen, erectiele disfunctie, onregelmatige menstruatie, abnormaal orgasme, prostatitis, mannelijke genitale pijn.	Ejaculatiefalen.	Priapisme.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, lethargie, koude rillingen.		
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogde bloeddruk <sup>3</sup> , verhoogde hartslag <sup>3</sup>	Gewichtsverlies.		

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

<sup>2</sup>Omvat ook niet kunnen inslapen en doorslaapproblemen.

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

\* Deze meldingen zijn verkregen dmv spontane meldingen. Het is niet mogelijk een exacte frequentie vast te stellen.

\*\* zie rubriek 4.4

\*\*\* zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5

## 4.9 Overdosering

### Klachten en symptomen:

Tijdens de postmarketing-fase is er melding gemaakt van niet-fatale acute en chronische overdosering met alleen atomoxetine. De meest frequent gemelde symptomen die verband hielden met acute en chronische overdosering, waren gastro-intestinale symptomen, somnolentie, duizeligheid, tremor en abnormaal gedrag. Hyperactiviteit en agitatie zijn ook gerapporteerd. Klachten en symptomen consistent met lichte tot matige activering van het sympathisch zenuwstelsel (bijv. tachycardie, verhoogde bloeddruk, mydriasis, 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 tenminste één ander geneesmiddel.

Er is beperkte ervaring uit klinische studies met overdosering van atomoxetine. In klinische studies zijn geen gevallen van fatale overdosering waargenomen.

### Behandeling van overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Centraal werkende sympathicomimetica;  
ATC-code: N06BA9.

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

Atomoxetine is geen psychostimulantium en het is geen amfetaminederivaat. In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar misbruikpotentie bij volwassenen, waarin effecten van atomoxetine en een placebo met elkaar werden vergeleken,

werd atomoxetine niet in verband gebracht met een reactiepatroon dat duidde op stimulerende of euforiserende eigenschappen.

Strattera is onderzocht in studies met meer dan 5000 kinderen en adolescenten met ADHD. De acute werkzaamheid van Strattera bij de behandeling van ADHD werd in het begin vastgesteld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met een duur van zes tot negen weken. Klachten 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.

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

Strattera 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 Strattera eenmaal daags werd toegediend, leidde dit tot een statistisch significant grotere afname in de ernst van de ADHD-symptomen in vergelijking met een placebo zoals beoordeeld door leerkrachten en ouders.

536 Volwassen patiënten met ADHD participeerden in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 10 weken.

De patiënten kregen twee maal per dag Strattera, getitreerd overeenkomstig de klinische respons, uiteenlopend van 60 tot 120 mg/dag. In beide onderzoeken bedroeg de gemiddelde einddosis van Strattera ongeveer 95 mg/dag. In beide onderzoeken waren de ADHD-symptomen statistisch significant verbeterd met Strattera, zoals gemeten op de ADHD-symptoomscore uit de CAARS beoordelingsschaal. De grootte van de symptoomverbetering bij volwassenen was minder dan die waargenomen bij kinderen. Het aanhouden van het effect op de lange termijn is niet aangetoond bij volwassenen.

#### Actieve vergelijkende studies

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

Een grondige QT/QTc-studie, uitgevoerd bij gezonde volwassenen die CYP2D6 traag metaboliseerden, met doseringen tot 60 mg atomoxetine tweemaal daags, toonde aan dat het effect van atomoxetine op het QTc interval bij maximaal verwachte concentraties niet

significant verschildte van placebo. Er was een lichte verhoging van het QTc interval bij verhoogde atomoxetineconcentratie.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

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 6 jaar.

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

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

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

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

**Eliminatie:** De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van atomoxetine na orale toediening is 3,6 uur bij EM's en 21 uur bij PM's. Atomoxetine wordt vooral uitgescheiden als 4-hydroxyatomoxetine-*O*-glucuronide, voornamelijk in de urine.

**Lineariteit/niet-lineariteit:** de farmacokinetiek van atomoxetine is lineair over het gehele bereik van verschillende doses, die onderzocht zijn bij zowel patiënten die traag metaboliseren als patiënten die snel metaboliseren.

**Speciale patiëntenpopulatie.**

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 controles met hetzelfde CYP2D6 snelle metabolisatie genotype. Bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie (Child Pugh Class B en C) dienen de start- en onderhoudsdosering te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

De gemiddelde atomoxetine plasmaconcentratie by patiënten met End-Stage Renal disease (ESRD) was over het algemeen hoger dan het gemiddelde bij de gezonde controle groep, wat blijkt uit hogere waarden voor de C<sub>max</sub> (7% verschil) en de AUC<sub>0-∞</sub> (ongeveer 65% verschil). Na aanpassing voor lichaamsgewicht waren de verschillen tussen de twee groepen geminimaliseerd. De farmacokinetiek van atomoxetine en zijn metabolieten bij personen met ESRD geeft aan dat er geen dosisaanpassing nodig zou zijn (zie rubriek 4.2).

### 5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

Er is onderzoek uitgevoerd bij jonge ratten teneinde de effecten te beoordelen van atomoxetine op groei en neurologische gedragsontwikkeling en seksuele ontwikkeling. Er werden geringe vertragingen waargenomen in de aanvang van het moment waarop de vaginabuis zich opent (bij alle doses) en de aanvang van het moment waarop separatie van het preputium optreedt ( $\geq 10$  mg/kg/dag) (beide zijn maten voor het begin van de puberteit). Ook werden er geringe afnamen in epididymusgewicht 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 zwangere konijnen behandeld met atomoxetine tot 100 mg/kg/dag via maagsonde tijdens de periode van organogenese. Bij deze dosis werden, in 1 op 3 onderzoeken, een afname van levende foetussen, een toename in vroege resorptie van de foetus, geringe toenames in de incidentie van atypische oorsprong van A. carotis en van afwezige A. subclavia waargenomen. Deze bevindingen werden geobserveerd bij doses die geringe maternale toxiciteit veroorzaakten. De incidentie van deze bevindingen ligt binnen historische controlewaarden. De ‘no effect’ dosis voor deze bevindingen bedroeg 30 mg/kg/dag. De blootstelling (AUC) aan ongebonden atomoxetine bij konijnen, bij 100 mg/kg/dag was ongeveer 3,3 maal (patiënten die via CYP2D6 snel metaboliseren) en 0,4 maal (patiënten die via CYP2D6 traag metaboliseren) die bij mensen bij de maximale dagelijkse dosis van 1,4 mg/kg/dag. De bevindingen in één van de drie studies bij konijnen waren twijfelachtig en de betekenis voor de mens is onbekend.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Zetmeel, gepregelatiniseerd (maïs)  
Dimeticon

#### Capsulehuls:

Natriumlaurylsulfaat  
Gelatine

Kleurstoffen kapje capsulehuls:

10 mg: titaniumdioxide E 171  
18 mg: geel ijzeroxide E172  
25 mg, 40 mg en 60 mg: FD&C Blauw 2 (indigokarmijn) E132 en titaniumdioxide E 171  
80 mg en 100 mg: geel ijzeroxide E172, rood ijzeroxide E172, titaniumdioxide E 171

Kleurstoffen romp capsulehuls:

60 mg: geel ijzeroxide E172  
10 mg, 18 mg, 25 mg en 80 mg: titaniumdioxide E 171  
40 mg: FD&C Blue 2 (indigokarmijn) E132 en titaniumdioxide E 171  
100 mg: geel ijzeroxide E172, rood ijzeroxide E172, titaniumdioxide E 171

Eetbare zwarte inkt SW-9008 (bevat schellak en zwart ijzeroxide E172)  
of eetbare zwarte inkt SW-9010 (bevat schellak 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 opslagcondities.

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

Polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/ Polychloortrifluorethyleen, PCTFE  
blisterverpakking afgedicht met een sluiting van aluminiumfolie.  
Verkrijgbaar in verpakkingen van 7, 14, 28 en 56 capsules. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.**

Het is niet de bedoeling om atomoxetinecapsules te openen. Atomoxetine irriteert de ogen.  
In geval de capsule-inhoud in contact komt met het oog, moet het aangedane oog direct  
gespoeld worden met water en er dient medisch advies te worden ingewonnen. De handen en  
elk ander gecontamineerd oppervlak moeten zo snel mogelijk worden gewassen.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Nederland.

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

STRATTERA 10 mg harde capsules:	RVG 31494
STRATTERA 18 mg harde capsules:	RVG 31495
STRATTERA 25 mg harde capsules:	RVG 31496
STRATTERA 40 mg harde capsules:	RVG 31497
STRATTERA 60 mg harde capsules:	RVG 31498

STRATTERA 80 mg harde capsules: RVG 100389  
STRATTERA 100 mg harde capsules: RVG 100392

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

RVG 31494, 31495, 31496, 31497, 31498: 15 december 2004  
RVG 100389, 100392: 20 augustus 2008

Hernieuwing van de vergunning: 27 mei 2009

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 25 november 2011