ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atomoxetin STADA 10 mg Hartkapseln
Atomoxetin STADA 18 mg Hartkapseln
Atomoxetin STADA 25 mg Hartkapseln
Atomoxetin STADA 40 mg Hartkapseln
Atomoxetin STADA 60 mg Hartkapseln
Atomoxetin STADA 80 mg Hartkapseln
Atomoxetin STADA 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atomoxetin STADA *10 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Atomoxetin als 11,43 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin STADA *18 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 18 mg Atomoxetin als 20,57 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin STADA *25 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 25 mg Atomoxetin als 28,58 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin STADA *40 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 40 mg Atomoxetin als 45,72 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin STADA *60 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 60 mg Atomoxetin als 68,58 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin STADA *80 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 80 mg Atomoxetin als 91,44 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Atomoxetin STADA *100 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 100 mg Atomoxetin als 114,3 mg Atomoxetinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Atomoxetin STADA *10 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 4 (Länge ca. 14,3 ± 0,3 mm) mit weiß opakem Unter- und Oberteil.

Atomoxetin STADA *18 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 3 (Länge ca. 15,9 ± 0,3 mm) mit weiß opakem Unter- und sattgelb opakem Oberteil.

Atomoxetin STADA *25 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 4 (Länge ca. 14,3 ± 0,3 mm) mit weiß opakem Unter- und hellblau opakem Oberteil.

Atomoxetin STADA *40 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 3 (Länge ca. 15,9 ± 0,3 mm) mit hellblau opakem Unter- und Oberteil.

Atomoxetin STADA *60 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 2 (Länge ca. 18,0 ± 0,3 mm) mit sattgelb opakem Unter- und hellblau opakem Oberteil.

Atomoxetin STADA *80 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 2 (Länge ca. 18,0 ± 0,3 mm) mit weiß opakem Unter- und orange opakem Oberteil.

Atomoxetin STADA *100 mg Hartkapseln*
Hartgelatinekapsel Größe 1 (Länge ca. 19,4 ± 0,3 mm) mit orange opakem Unter- und Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atomoxetin STADA wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet. Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung von ADHS verfügt, wie z.B. ein Kinderarzt, ein Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder ein Psychiater. Eine Diagnose hat gemäß der jeweils gültigen DSM-Kriterien oder ICD-Richtlinien zu
erfolgen.

Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren. Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und eine Atomoxetin STADA-Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn nicht sicher ist, dass ADHS-Symptome in der Kindheit vorhanden waren. Die Diagnose kann nicht aufgrund des ausschließlichen Vorhandenseins von nur einem oder mehreren ADHS-Symptomen gestellt werden. Laut klinischer Einschätzung des Behandlers muss die ADHS-Symptomatik zumindest mittelgradig ausgeprägt sein, charakterisiert durch zumindest mittelgradige Beeinträchtigungen in mindestens zwei unterschiedlichen Lebensbereichen (z.B. soziales, akademisches und/oder berufliches Funktionsniveau), und somit verschiedene Aspekte des Lebens betreffen.

Weitere Informationen zur sicheren Anwendung des Arzneimittels
Ein umfassendes Behandlungsprogramm schließt typischerweise psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen ein. Es dient der Stabilisierung von Patienten mit einem Verhaltenssyndrom, das folgende chronische Symptome in der Vorgeschichte umfassen kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, gering ausgeprägte neurologische Symptome und abnorme EEG-Befunde. Das Lernen kann, muss aber nicht beeinträchtigt sein.

Eine Arzneimittelbehandlung ist nicht bei allen Patienten mit diesem Syndrom notwendig, und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads der Symptomatik sowie der Beeinträchtigung im Verhältnis zum Alter und der Persistenz der Symptome des Patienten basieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die tägliche Gesamtdosis Atomoxetin STADA kann als Einzeldosis am Morgen eingenommen werden. Patienten, die bei einmal täglicher Einnahme der Atomoxetin STADA-Gesamttagesdosis kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen bezüglich Verträglichkeit (z.B. Übelkeit oder Schläfrigkeit) oder Wirksamkeit zeigen, profitieren möglicherweise davon, jeweils die halbe Gesamtdosis am Morgen und am späten Nachmittag oder frühen Abend einzunehmen.

Erwachsene
Die Behandlung mit Atomoxetin STADA ist mit einer Gesamttagesdosis von 40 mg zu beginnen. Diese Initialdosis ist für mindestens 7 Tage beizubehalten, bevor die Dosis entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit auftitriert wird. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 80 bis 100 mg täglich. Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 100 mg. Die Unbedenklichkeit von Einzeldosen über 120 mg und Gesamttagesdosen von mehr als 150 mg wurde

nicht systematisch untersucht.

Dauer der Anwendung
Eine Behandlung mit Atomoxetin STADA darf nicht zeitlich unbegrenzt erfolgen. Die Notwendigkeit der Fortführung der Therapie ist nach einem Jahr neu zu bewerten, vor allem, wenn der Patient einen stabilen und zufriedenstellenden Behandlungserfolg erreicht hat.

Beendigung der Behandlung
In den klinischen Studien wurden keine ausgeprägten Entzugssymptome beschrieben. Im Falle nennenswerter Nebenwirkungen kann Atomoxetin abrupt abgesetzt werden; ansonsten kann das Arzneimittel über einen angemessenen Zeitraum ausschleichend gegeben werden.

Besondere Patientengruppen
Ältere Menschen
Die Anwendung von Atomoxetin bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht systematisch untersucht.

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh Class B) ist die Initialdosen sowie die angestrebten Zieldosen auf 50 % der üblichen Dosis zu reduzieren. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Class C) ist die Initialdosen sowie die angestrebten Zieldosen auf 25 % der üblichen Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die Bioverfügbarkeit von Atomoxetin um etwa 65 % im Vergleich mit gesunden Patienten erhöht. Allerdings gab es keine Unterschiede, wenn die Bioverfügbarkeit auf Basis der mg/kg-Dosis berechnet wurde. Dementsprechend kann Atomoxetin STADA an ADHS-Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium oder weniger schwerer Niereninsuffizienz in den üblichen Dosen angewendet werden.

CYP2D6 „poor metabolisers“
Ca. 7 % der Kaukasier weisen einen Genotyp auf, der einem nicht-funktionalen CYP2D6 Enzym entspricht (sogenannte CYP2D6 „poor metaboliser“). Patienten mit diesem Genotyp zeigen einen mehrfach höheren Atomoxetin-Spiegel im Vergleich zu Patienten mit funktionalem Enzym. „Poor metaboliser“ weisen deshalb ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Bei Patienten mit bekanntem „poor metaboliser“-Genotyp können eine geringere Anfangsdosis und ein langsameres Auftitrieren in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche
Dosierung bei Kindern und Jugendlichen bis zu 70 kg Körpergewicht
Die Behandlung mit Atomoxetin STADA ist mit einer Gesamttagesdosis von

etwa 0,5 mg/kg zu beginnen. Diese Initialdosis ist für mindestens 7 Tage beizubehalten, bevor die Dosis entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit auftitriert wird. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt etwa 1,2 mg/kg/Tag (in Abhängigkeit vom Patientengewicht und den verfügbaren Atomoxetin-Hartkapselstärken). Für Tagesdosen über 1,2 mg/kg konnte kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden. Die Unbedenklichkeit von Einzeldosen über 1,8 mg/kg/Tag und von Gesamttagesdosen über 1,8 mg/kg wurde nicht systematisch untersucht. In einigen Fällen kann es angebracht sein, die Behandlung ins Erwachsenenalter hinein fortzusetzen.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen über 70 kg Körpergewicht
Die Behandlung mit Atomoxetin STADA ist mit einer Gesamttagesdosis von 40 mg zu beginnen. Diese Initialdosis ist für mindestens 7 Tage beizubehalten, bevor die Dosis entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit auftitriert wird. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 80 mg täglich. Für Dosen über 80 mg konnte kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden. Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 100 mg. Die Unbedenklichkeit von Einzeldosen über 120 mg und Gesamttagesdosen von mehr als 150 mg wurde nicht systematisch untersucht.

Kinder unter 6 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Daher darf Atomoxetin STADA bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Atomoxetin STADA kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Die Hartkapseln dürfen nicht geöffnet und der Inhalt darf nicht aus den Kapseln genommen und in einer anderen Weise eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atomoxetin darf nicht in Kombination mit einem Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer angewendet werden. Die Therapie mit einem MAO-Hemmer muss seit mindestens 2 Wochen beendet sein, bevor Atomoxetin angewendet werden darf. Auch Atomoxetin muss mindestens 2 Wochen lang abgesetzt sein, bevor die Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen werden darf.

Atomoxetin darf bei Patienten mit Engwinkelglaukom nicht angewendet werden, da in klinischen Studien die Atomoxetinanwendung mit einer erhöhten Inzidenz einer Mydriasis verbunden war.

Atomoxetin darf nicht bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen angewendet werden. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen können u.a. sein: schwerwiegende Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler, Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, möglicherweise lebensbedrohliche Arrhythmien und Ionenkanalerkrankungen (Erkrankungen, die durch eine veränderte Funktion von Ionenkanälen verursacht werden). Schwerwiegende zerebrovaskuläre Erkrankungen können zerebrales Aneurysma oder Schlaganfall beinhalten.

Atomoxetin darf bei Patienten mit Phäochromozytom oder Phäochromozytom in der Anamnese nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 – Kardiovaskuläre Auswirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidale Verhaltensweisen
Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) wurden bei Patienten berichtet, die mit Atomoxetin behandelt wurden. In doppelblinden klinischen Studien traten suizidale Verhaltensweisen gelegentlich auf, wurden aber bei mit Atomoxetin behandelten Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet als bei denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden; hier traten keine Ereignisse auf. In doppelblinden klinischen Studien mit Erwachsenen zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von suizidalem Verhalten zwischen der Atomoxetin- und der Placebogruppe. Patienten, die wegen ADHS behandelt werden, müssen hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen sorgfältig überwacht werden.

Plötzlicher Tod und vorbestehende Herzveränderungen
Es wurde von plötzlichem Tod bei Patienten mit strukturellen Herzveränderungen, die Atomoxetin in einer normalen Dosierung eingenommen hatten, berichtet. Obwohl einige schwerwiegende strukturelle Herzveränderungen alleine schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod darstellen, ist Atomoxetin nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten schwerwiegenden strukturellen Herzveränderungen und nach Rücksprache mit einem Herzspezialisten anzuwenden.

Kardiovaskuläre Auswirkungen
Atomoxetin kann sich auf die Herzfrequenz und den Blutdruck auswirken. Die meisten Atomoxetin-Patienten zeigen eine mäßige Herzfrequenzerhöhung (im Mittel < 10 Schläge/min) und/oder einen Blutdruckanstieg (im Mittel < 5 mmHg) (siehe Abschnitt 4.8).

Jedoch zeigen kombinierte Daten aus kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien zu ADHS, dass es bei ca. 8 - 12 % der Kinder und

Jugendlichen und 6 - 10 % der Erwachsenen zu einer deutlicheren Veränderung der Herzfrequenz (20 Schläge pro Minute oder mehr) und des Blutdrucks (15 - 20 mmHg oder mehr) kommt. Die Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte, dass es bei etwa 15 - 26 % der Kinder und Jugendlichen und 27 - 32 % der Erwachsenen, die solche Blutdruck- oder Pulsänderungen während der Atomoxetin-Behandlung zeigten, zu einem anhaltenden oder zunehmenden Anstieg kam. Langfristige und nachhaltige Veränderungen des Blutdrucks können möglicherweise zu klinischen Auswirkungen wie Myokardhypertrophie führen.

Diese Ergebnisse erfordern, dass bei Patienten, die mit Atomoxetin behandelt werden sollen, zuvor durch eine sorgfältige Anamnese und eine körperliche Untersuchung das Vorliegen einer kardialen Erkrankung abgeklärt werden muss. Geben diese initialen Untersuchungen einen Hinweis auf eine solche Erkrankung oder Vorgeschichte, dann muss eine weitergehende Beurteilung durch einen Herzspezialisten erfolgen.

Es wird empfohlen, vor der Behandlung und während der Behandlung bei jeder Dosisanpassung und danach mindestens alle 6 Monate Herzfrequenz und Blutdruck zu messen und zu dokumentieren, um mögliche klinisch relevante Erhöhungen zu erkennen. Für pädiatrische Patienten wird eine grafische Darstellung empfohlen. Bei Erwachsenen sind die Grenzwerte der derzeit gültigen Richtlinien zur Hypertonie zu befolgen.

Atomoxetin ist bei Patienten, bei denen eine Erkrankung zugrunde liegt, die sich durch einen Anstieg der Herzfrequenz bzw. des Blutdrucks verschlechtern könnte, wie z.B. bei Patienten mit Bluthochdruck, Tachykardie oder einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung, mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten, die während ihrer Atomoxetin-Behandlung Palpitationen, Brustschmerzen bei Belastung, nicht durch andere Ursachen erklärbare Ohnmacht, Dyspnoe oder andere Symptome entwickeln, die eine kardiale Erkrankung annehmen lassen, muss umgehend eine Untersuchung durch einen Herzspezialisten erfolgen.

Des Weiteren muss Atomoxetin bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Long-QT-Syndrom oder einer positiven Familienanamnese für QT-Zeit-Verlängerung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Über orthostatische Hypotonie wurde ebenfalls berichtet. Atomoxetin ist bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypotonie oder Erkrankungen, bei denen eine rasche Veränderung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks auftritt, mit Vorsicht anzuwenden.

Atomoxetin kann bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium

einen vorbestehenden Bluthochdruck verstärken (siehe Abschnitt 5.2).

Zerebrovaskuläre Auswirkungen
Nach Beginn der Behandlung mit Atomoxetin müssen Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen (wie z.B. bekannte kardiovaskulärer Erkrankung, Medikation, die den Blutdruck erhöht) bei jeder Visite auf das Auftreten von neurologischen Symptomen untersucht werden.

Hepatische Auswirkungen
Sehr selten gab es Spontanberichte über Leberschädigung, die sich mit erhöhten Leberenzymwerten und erhöhtem Bilirubin in Verbindung mit Gelbsucht manifestierte. Ebenso gab es sehr selten Berichte über schwere Leberschädigung, einschließlich akutem Leberversagen.
Bei Patienten, die eine Gelbsucht entwickeln oder für die aufgrund von Laborwerten eine Leberschädigung nachgewiesen werden konnte, muss Atomoxetin abgesetzt werden. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden.

Psychotische oder manische Symptome
Behandlungsbedingte psychotische oder manische Symptome, z.B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Manie oder Agitiertheit bei Patienten ohne ein vorheriges Auftreten von psychotischen Erkrankungen oder Manie in der Krankengeschichte, können durch Atomoxetin in der normalen Dosierung hervorgerufen werden. Wenn solche Symptome auftreten, ist Atomoxetin als eine mögliche Ursache in Erwägung zu ziehen und eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Die Möglichkeit, dass Atomoxetin vorbestehende psychotische oder manische Symptome verschlechtert, kann nicht ausgeschlossen werden.

Aggressive Verhaltensweise, Feindseligkeit oder emotionale Labilität
Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurde in klinischen Studien häufiger bei mit Atomoxetin behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet als bei denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden. In klinischen Studien wurde emotionale Labilität häufiger bei mit Atomoxetin als bei mit Placebo behandelten Kindern beobachtet. Patienten sind im Hinblick auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressiven Verhaltensweisen, Feindseligkeit und emotionaler Labilität engmaschig zu überwachen. Bei pädiatrischen Patienten wurden schwerwiegende Fälle berichtet, darunter Berichte über körperliche Übergriffe oder bedrohliches Verhalten und Gedanken, anderen Schaden zuzufügen. Familien und Betreuer von pädiatrischen Patienten, die mit Atomoxetin behandelt werden, müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt zu benachrichtigen, wenn signifikante Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltensmusters auftreten, insbesondere nach Beginn der Behandlung oder nach einer Dosisänderung. Bei Patienten, bei denen Verhaltensänderungen auftreten, muss der Arzt abwägen, ob eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist.

Mögliche allergische Reaktionen
Wenn auch nur gelegentlich, wurde bei Patienten, die Atomoxetin eingenommen hatten, über allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Hautausschlag, angioneurotische Ödeme und Urtikaria, berichtet.

Krampfanfälle
Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko der Behandlung mit Atomoxetin. Atomoxetin darf bei Patienten, die eine Anamnese mit Krampfanfällen haben, nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten oder wenn bei bestehenden Anfallsleiden die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt und kein anderer Grund dafür vorliegt, muss ein Absetzen von Atomoxetin erwogen werden.

Wachstum und Entwicklung
Bei Kindern und Jugendlichen müssen Wachstum und Entwicklung während einer Atomoxetin-Behandlung beobachtet werden.
Eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung bei Kinder und Jugendlichen in der Langzeittherapie ist in Betracht zu ziehen, wenn diese nicht ausreichend wachsen oder nicht genügend an Gewicht zunehmen.

Klinische Daten weisen nicht auf einen nachteiligen Effekt bezüglich der Kognition oder Sexualentwicklung hin. Allerdings ist der Umfang verfügbarer Langzeitdaten begrenzt. Daher sind Patienten, die eine Langzeittherapie benötigen, sorgfältig zu überwachen.

Neues Auftreten oder Verschlechterung bei komorbider Depression, Angst und Tic-Störung
In einer kontrollierten Studie mit pädiatrischen Patienten mit ADHS und komorbider chronischer motorischer Tic-Störung oder Tourette-Syndrom zeigten die mit Atomoxetin behandelten Patienten keine Verschlechterung ihrer Tic-Symptomatik im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten. In einer kontrollierten Studie mit jugendlichen Patienten mit ADHS und komorbider depressiver Erkrankung zeigten die mit Atomoxetin behandelten Patienten keine Verschlechterung der Depression gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten. In zwei kontrollierten Studien (eine mit pädiatrischen Patienten und eine mit erwachsenen Patienten) mit Patienten mit ADHS und komorbider Angststörung zeigten die mit Atomoxetin behandelten Patienten keine Verschlechterung ihrer Angststörung im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten.

Seit der Markteinführung wurden selten Ängste und Depression oder depressive Verstimmung und sehr selten Tics bei Patienten, die Atomoxetin einnehmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die wegen ADHS mit Atomoxetin behandelt werden, müssen

bezüglich eines Auftretens oder einer Verschlechterung einer Angstsymptomatik, depressiven Verstimmung, Depression oder Tics beobachtet werden.

Serotoninsyndrom
Bei gleichzeitiger Anwendung von Atomoxetin und anderen serotonergen Arzneimitteln (z. B. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs], selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs], andere SNRIs, Triptane, Opioide sowie trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva) wurde von einem Serotoninsyndrom berichtet. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atomoxetin mit einem serotonergen Arzneimittel gerechtfertigt ist, ist es wichtig, die Symptome eines Serotoninsyndroms rechtzeitig zu erkennen. Diese Symptome können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome umfassen. Falls ein Serotoninsyndrom vermutet wird, muss je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Andere therapeutische Anwendungen
Atomoxetin ist nicht zur Behandlung von Episoden einer Major Depression und/oder Angststörungen indiziert, da die Ergebnisse von klinischen Studien, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, die an diesen Erkrankungen litten, ohne gleichzeitiges Vorhandensein von ADHS, keine Wirkung im Vergleich zu Placebo zeigten (siehe Abschnitt 5.1).

Weitere Informationen zur sicheren Anwendung des Arzneimittels
Untersuchungen vor Behandlungsbeginn
Vor der Verschreibung ist es notwendig, die Anamnese und einen Ausgangsbefund zum kardiovaskulären Status des Patienten zu erheben, einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz (siehe Abschnitt 4.3).

Regelmäßige Kontrollen
Der kardiovaskuläre Zustand muss regelmäßig kontrolliert werden, wobei Blutdruck und Puls nach jeder Dosisanpassung und danach mindestens alle 6 Monate dokumentiert werden müssen. Für pädiatrische Patienten wird eine grafische Darstellung empfohlen. Bei Erwachsenen sind die Grenzwerte der derzeit gültigen Richtlinien zur Hypertonie zu befolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Atomoxetin

MAO-Hemmer
Atomoxetin darf nicht zusammen mit MAO-Hemmern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel
Atomoxetin muss in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Opioiden wie Tramadol und tetrazyklischen oder trizyklischen Antidepressiva mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Inhibitoren (SSRIs (z.B. Fluoxetin, Paroxetin), Chinidin, Terbinafin)
Bei Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, ist die AUC von Atomoxetin ca. 6- bis 8fach und die maximale *Steady-State*-Konzentration ($c_{ss,max}$) etwa 3- bis 4-fach höher, da Atomoxetin durch CYP2D6 verstoffwechselt wird. Ein langsameres Auftitrieren und eine geringere Erhaltungsdosis von Atomoxetin können bei Patienten notwendig werden, die gleichzeitig CYP2D6-Inhibitoren einnehmen. Wenn ein CYP2D6-Inhibitor nach Einstellung auf die angemessene Atomoxetin-Dosis verschrieben oder abgesetzt wird, müssen das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit erneut festgestellt und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesem Patienten überprüft werden.

Bei Patienten mit langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung ist bei der Kombination von Atomoxetin mit potenten Inhibitoren der Cytochrom P450-Gruppe außer CYP2D6 Vorsicht geboten, da das Risiko einer klinisch relevanten Erhöhung der Atomoxetin-Serumkonzentration *in vivo* unbekannt ist.

Salbutamol (oder andere Beta2-Agonisten)
Werden Patienten mit hohen Dosen von inhalativ oder systemisch (oral oder intravenös) angewandten Salbutamol (oder anderen Beta2-Agonisten) behandelt, ist Atomoxetin mit Vorsicht anzuwenden, da die Wirkung von Salbutamol auf das Herzkreislaufsystem verstärkt werden kann.

In Bezug auf diese Wechselwirkung wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden. Systemisch verabreichtes Salbutamol (600 µg i.v. über 2 h) in Kombination mit Atomoxetin (60 mg zweimal täglich für 5 Tage) führte zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Diese Auswirkungen waren besonders zu Beginn der gleichzeitigen Verabreichung von Salbutamol und Atomoxetin auffällig, allerdings kehrten die Werte nach 8 Stunden wieder in ihren Ausgangsbereich zurück. In einer weiteren Studie mit gesunden asiatischen Erwachsenen, die Atomoxetin normal metabolisierten - sogenannte „extensive metabolisers“, waren jedoch die Auswirkungen auf den Blutdruck und die Herzfrequenz nach einer inhalierten Standarddosis Salbutamol (200 µg) durch die gleichzeitige Kurzzeitgabe von Atomoxetin (80 mg einmal täglich für 5 Tage) nicht erhöht.
Die Herzfrequenz war nach einer mehrfachen Inhalation von Salbutamol (800 µg) mit oder ohne Atomoxetin ähnlich.

Während der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel sind Herzfrequenz

und Blutdruck sorgfältig zu überwachen und bei signifikantem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks kann eine Dosisanpassung entweder für Atomoxetin oder für Salbutamol (oder andere Beta2-Agonisten) gerechtfertigt sein.

Es besteht die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für eine QT-Zeit-Verlängerung, wenn Atomoxetin zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern (wie z.B. Neuroleptika, Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Moxifloxacin, Erythromycin, Methadon, Mefloquin, trizyklische Antidepressiva, Lithium oder Cisaprid), die den Elektrolythaushalt stören (wie z.B. Thiaziddiuretika) oder die CYP2D6 inhibieren.

Zerebrale Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko der Behandlung mit Atomoxetin. Vorsicht ist geboten, wenn Atomoxetin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Krampfschwelle herabsetzen können (wie z.B. trizyklische Antidepressiva, SSRIs, Neuroleptika, Phenothiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion oder Tramadol) (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren hat das Absetzen einer Benzodiazepin-Begleittherapie aufgrund möglicher absetzbedingter Krampfanfälle mit Vorsicht zu erfolgen.

Blutdrucksenkende Arzneimittel (Antihypertensiva)
Atomoxetin muss in Kombination mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln mit Vorsicht eingesetzt werden. Aufgrund des möglichen Blutdruckanstiegs kann Atomoxetin die Wirksamkeit von Blutdrucksenkern/Arzneimitteln zur Behandlung des Bluthochdrucks vermindern.
Der Blutdruck muss sorgfältig überwacht werden, und bei einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks kann eine erneute Bewertung der Atomoxetin- oder der antihypertensiven Therapie begründet sein.

Blutdrucksteigernde Arzneimittel oder Arzneimittel, die einen Blutdruckanstieg bewirken
Aufgrund des möglichen Blutdruckanstiegs darf Atomoxetin in Kombination mit blutdrucksteigernden Arzneimitteln bzw. Arzneimitteln, die einen Blutdruckanstieg bewirken (wie z.B. Salbutamol), nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Der Blutdruck muss sorgfältig überwacht werden, und bei einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks kann eine erneute Bewertung entweder der Atomoxetin-Behandlung oder der blutdrucksteigernden Arzneimittel begründet sein.

Arzneimittel, die den Noradrenalinhaushalt beeinflussen
Arzneimittel mit einer Wirkung auf Noradrenalin sind bei gleichzeitiger Anwendung von Atomoxetin vorsichtig einzusetzen, da additive oder synergistische pharmakologische Effekte möglich sind. Beispiele sind hier Antidepressiva wie Imipramin, Venlafaxin und Mirtazapin oder schleimhautabschwellende Mittel wie Pseudoephedrin oder Phenylephrin.

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen beeinflussen
Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens erhöhen (Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Omeprazol), hatten keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Atomoxetin.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung
In vitro wurden Verdrängungsstudien mit Atomoxetin und anderen Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung in therapeutischen Dosen durchgeführt. Warfarin, Acetylsalicylsäure, Phenytoin oder Diazepam hatten keine Wirkung auf die Bindung von Atomoxetin an Humanalbumin. Gleichzeitig beeinflusste Atomoxetin nicht die Bindung dieser Substanzen an Humanalbumin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Generell lassen tierexperimentelle Studien nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Für Atomoxetin liegen nur begrenzt klinische Daten bei exponierten Schwangeren vor. Solche Daten sind nicht ausreichend, um auf einen Zusammenhang bzw. einen fehlenden Zusammenhang zwischen Atomoxetin und Nebenwirkungen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit hinzuweisen. Atomoxetin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt das mögliche Risiko für den Fetus.

Stillzeit
Atomoxetin und/oder seine Metaboliten werden bei Ratten in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Atomoxetin beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird die Anwendung von Atomoxetin bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen nur eingeschränkt Daten zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Strattera hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten traten unter Atomoxetin im Vergleich zu Placebo vermehrt Müdigkeit, Somnolenz und Schwindel auf. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis sie sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit durch die Einnahme von Atomoxetin nicht beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen
Erwachsene

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils
In klinischen ADHS-Studien bei Erwachsenen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atomoxetin in den folgenden Systemorganklassen am höchsten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems und psychische Störungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 5 %) waren verminderter Appetit (14,9 %), Schlaflosigkeit (11,3 %), Kopfschmerzen (16,3 %), Mundtrockenheit (18,4 %) und Übelkeit (26,7 %). Die Mehrheit dieser Ereignisse war leicht oder mittelgradig und die am häufigsten berichteten schweren Nebenwirkungen waren Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Falls bei Erwachsenen Beschwerden wie Harnverhalt oder verzögerte Blasenentleerung auftreten, ist ein möglicher Zusammenhang mit der Atomoxetin-Anwendung in Erwägung zu ziehen.

Die folgende Tabelle zu Nebenwirkungen basiert auf den unerwünschten Ereignissen und den Ergebnissen von Laboruntersuchungen aus klinischen Studien sowie auf Spontanberichten über Erwachsene nach der Markteinführung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Häufigkeitseinteilung: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Systemorgan-klasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit[2]	Agitiertheit*, reduzierte Libido, Schlafstörungen, Depression und depressive Verstimmung*, Angst	Suizidale Verhaltensweisen*, Aggression, Feindseligkeit und emotionale Labilität*, Ruhelosigkeit, Tics*	Psychose (einschließ-lich Halluzina-tionen)*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Dysgeusie, Parästhesie, Schläfrigkeit (einschließlich Sedierung), Zittern	Ohnmacht, Migräne, Hypästhesie*	Krampf-anfall**
Augen-erkrankungen			Verschwommenes Sehen	
Herz-erkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	QT-Intervall-Verlängerung**	
Gefäß-erkrankungen		Hitzewallungen	Kältegefühl in den Extremitäten	Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Mundtro-ckenheit, Übelkeit	Abdominelle Schmerzen[1], Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Erbrechen		
Leber- und Gallen-erkrankungen				Erhöhte Leberwerte, Ikterus, Hepatitis, Leber-schäden, akutes Leber-versagen, Erhöhung des Bilirubins im Blut*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Dermatitis, vermehrtes Schwitzen, Hautausschlag	Allergische Reaktionen[4], Pruritus, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelkrämpfe.	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Pollakisurie, verzögerte Blasenentleerung, Harnverhalt	Verstärkter Harndrang	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhoe, Ejakulations-störungen, erektile Dysfunktion, Prostatitis, Schmerzen am männlichen Genitale	Ejakulations-versagen, unregelmäßige Menstruation, veränderter Orgasmus	Priapis-mus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Lethargie, Schüttelfrost, Gefühl der inneren Unruhe, Reizbarkeit, Durst	Kältegefühl, Brustschmerzen (siehe Abschnitt 4.4)	
Untersuchungen	Erhöhter Blutdruck[3], erhöhte Herzfrequenz[3]	Gewichts-abnahme		

[1] beinhaltet auch Oberbauchschmerzen, Magen-, Bauch- und epigastrische Beschwerden.
[2] beinhaltet Einschlafstörung, Durchschlafstörung und frühmorgendliches Erwachen.
[3] Befunde bei Herzfrequenz und Blutdruck basieren auf gemessenen Vitalparametern.
[4] beinhaltet anaphylaktische Schocks und angioneurotisches Ödem.
* Siehe Abschnitt 4.4
** Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5

Bei Patienten mit langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung („poor metaboliser" - PM)
Die folgenden Nebenwirkungen traten bei mindestens 2 % der Patienten mit langsamem CYP2D6-Stoffwechsel (PM = „poor metaboliser") auf und waren statistisch signifikant häufiger als bei Patienten mit normalem CYP2D6-Stoffwechsel (EM = „extensive metaboliser"): verschwommenes Sehen (3,9 % der PMs, 1,3 % der EMs), Mundtrockenheit (34,5 % der PMs, 17,4 % der EMs), Verstopfung (11,3 % der PMs, 6,7 % der EMs), Gefühl der inneren Unruhe (4,9 % der PMs, 1,9 % der EMs), verminderter Appetit (23,2 % der PMs, 14,7 % der EMs), Zittern (5,4 % der PMs, 1,2 % der EMs), Schlaflosigkeit (19,2 % der PMs, 11,3 % der EMs), Schlafstörungen (6,9 % der PMs, 3,4 % der EMs), Durchschlafstörung (5,4 % der PMs, 2,7 % der EMs), frühmorgendliches Erwachen (3 % der PMs, 0,9 % der EMs), Harnverhalt (5,9 % der PMs, 1,2 % der EMs), erektile Dysfunktion (20,9 % der PMs, 8,9 % der EMs), Ejakulationsstörungen (6,1 % der PMs, 2,2 % der EMs), vermehrtes Schwitzen (14,8 % der PMs, 6,8 % der EMs), Kältegefühl in den Extremitäten (3 % der PMs, 0,5 % der EMs).

Kinder und Jugendliche

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils
In pädiatrischen placebokontrollierten Studien sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Atomoxetin Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen[1] und verminderter Appetit und wurden für entsprechend 19 %, 18 % bzw. 16 % der Patienten berichtet. Sie führen aber nur selten zu einem Absetzen des Arzneimittels (die Abbruchquote beträgt 0,1 % für Kopfschmerzen, 0,2 % wegen abdomineller Beschwerden und 0,0 % wegen verminderten Appetits). Abdominelle Beschwerden und verminderter Appetit sind üblicherweise vorübergehend.

Verbunden mit vermindertem Appetit kam es bei einigen Patienten bei Therapiebeginn zu einer Wachstumsverzögerung in Bezug auf Gewichts- und Größenzunahme. Nach einer anfänglichen Gewichts- und Wachstumsverzögerung normalisierten sich im Durchschnitt Gewicht und Größe bei Patienten, die mit Atomoxetin behandelt werden, in der Langzeitbehandlung entsprechend der Vorhersage anhand der Daten der Gesamtgruppe bei Studienbeginn.

Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit[2] traten bei 10 % bis 11 % der Patienten auf, vor allem während des ersten Therapiemonats. Allerdings waren diese Vorfälle nur leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend, und es kam nicht

zu einer signifikanten Zahl von Therapieabbrüchen (Abbruchraten ≤ 0,5 %).

In placebokontrollierten Studien mit Kindern und Erwachsenen zeigten Atomoxetin-Patienten im Vergleich zu Placebo-Patienten eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie Anstiege des systolischen und des diastolischen Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund seiner Wirkung auf den noradrenergen Tonus wurden bei Atomoxetin-Patienten orthostatische Hypotonie (0,2 %) und Ohnmacht (0,8 %) berichtet. Atomoxetin ist bei Patienten, die zu Hypotonie neigen, mit Vorsichteinzusetzen.

Die folgende Tabelle zu Nebenwirkungen basiert auf den unerwünschten Ereignissen und den Ergebnissen von Laboruntersuchungen aus klinischen Studien sowie auf Spontanberichten über Kinder und Jugendliche nach der Markteinführung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Häufigkeitseinteilung: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Systemorgan-klasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht be-kannt**
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Verminder-ter Appetit	Anorexie (Appetit-losigkeit)			
Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit, Stimmungs-schwank-ungen, Schlaflosig-keit[3], Agitiertheit*, Angst, Depression und depressive Verstimmung*, Tics*	Suizidale Verhaltens-weisen, Aggression, Feindselig-keit, emotionale Labilität*, Psychose (einschließ-lich Hallu-zinationen)*		Bruxis-mus
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen, Schläfrigkeit[2]	Schwindel	Ohnmacht, Zittern, Migräne, Parästhesie*, Hypästhesie*, Krampfanfall**		
Augen-erkrankungen		Mydriasis	Verschwom-menes Sehen		
Herz-erkrankungen			Palpitationen, Sinustachy-kardie, QT-		

			Intervall-Verlängerung**		
Gefäß-erkrankungen				Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Abdominelle Schmerzen[1], Erbrechen, Übelkeit	Verstopfung, Dyspepsie.			
Leber- und Gallen-erkrankungen			Erhöhung des Bilirubins im Blut*	Erhöhte Leberwerte, Ikterus, Hepatitis, Leberschäden, akutes Leberversagen*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Dermatitis, Pruritus, Hautaus-schlag	Vermehrtes Schwitzen, allergische Reaktionen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verzögerte Blasenentleer-ung, Harnverhalt	
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse				Priapismus, Schmerzen am männlichen Genitale	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Müdigkeit, Lethargie, Brust-schmerzen (siehe Abschnitt 4.4)	Kraftlosigkeit		
Unter-suchungen	Erhöhter Blutdruck[4], erhöhte Herzfrequenz[4]	Gewichts-verlust			

[1] beinhaltet auch Oberbauchschmerzen, Magen-, Bauch- und epigastrische Beschwerden
[2] beinhaltet auch Sedierung.
[3] beinhaltet Einschlafstörung, Durchschlafstörung und frühmorgendliches Erwachen.
[4] Befunde bei Herzfrequenz und Blutdruck basieren auf gemessenen Vitalparametern.
* Siehe Abschnitt 4.4
** Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5

<u>Bei Patienten mit langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung („poor metaboliser"-PM):</u>
Die folgenden Nebenwirkungen traten bei mindestens 2 % der Patienten mit

langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung (PM = „poor metaboliser“) auf und waren bei PMs statistisch signifikant häufiger als bei Patienten mit normal ausgeprägter CYP2D6-Verstoffwechselung (EM = „extensive metaboliser“): verminderter Appetit (24,1 % der PMs, 17,0 % der EMs); Schlaflosigkeit, kombiniert (beinhaltet Schlaflosigkeit, Durchschlafstörung und Einschlafstörung, 14,9 % der PMs, 9,7 % der EMs); Depression, kombiniert (beinhaltet Depression, Major Depression, depressive Symptome, depressive Verstimmung und Dysphorie, (6,5 % der PMs, 4,1 % der EMs); Gewichtsverlust (7,3 % der PMs, 4,4 % der EMs), Obstipation (6,8 % der PMs, 4,3 % der EMs); Tremor (4,5 % der PMs, 0,9 % der EMs); Sedierung (3,9 % der PMs, 2,1 % der EMs); wunde Stellen (3,9 % der PMs, 1,7 % der EMs); Enuresis (3,0 % der PMs, 1,2 % der EMs); Konjunktivitis (2,5 % der PMs, 1,2 % der EMs); Ohnmacht (2,5 % der PMs, 0,7 % der EMs); frühmorgendliches Erwachen (2,3 % der PMs, 0,8 % der EMs); Mydriasis (2,0 % der PMs, 0,6 % der EMs). Das folgende Ereignis erfüllt nicht die oben genannten Kriterien, ist aber erwähnenswert: generalisierte Angststörung (0,8 % der PMs, 0,1 % der EMs). Zusätzlich war bei PM-Patienten in Studien mit einer Dauer von bis zu 10 Wochen der Gewichtsverlust stärker ausgeprägt (im Mittel 0,6 kg bei EMs und 1,1 kg bei PMs).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Nach der Markteinführung wurden nicht tödlich verlaufende akute und chronische Überdosierungen mit Atomoxetin allein berichtet. Die häufigsten Symptome, die im Zusammenhang mit akuter und chronischer Überdosierung berichtet wurden, waren gastrointestinale Symptome, Somnolenz, Schwindel, Zittern und Verhaltensauffälligkeiten. Hyperaktivität und Agitiertheit wurden ebenfalls berichtet. Symptome, die mit einer leichten bis mäßigen Aktivierung des Sympathikus einhergehen (z.B. Tachykardie, Blutdruckanstieg, Mydriasis, Mundtrockenheit) wurden ebenfalls beobachtet, und es gab Berichte über Pruritus und Hautausschlag. Der Schweregrad der meisten Ereignisse war leicht bis mäßig. In einigen Fällen von einer Atomoxetin-Überdosierung wurden Krampfanfällen und sehr seltenem Fällen von QT-Verlängerungen sowie von

einem Serotoninsyndrom berichtet. Es gab Berichte von tödlich verlaufenden, akuten Überdosierungen bei Einnahme von Atomoxetin zusammen mit mindestens einem weiteren Arzneimittel.

Aus klinischen Studien sind begrenzte Erfahrungen mit Atomoxetin-Überdosierungen hervorgegangen.

Behandlung
Die Aufrechterhaltung der Atmung ist sicherzustellen. Die Gabe von Aktivkohle kann innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme der Überdosis helfen, die Resorption zu vermindern. Die Überwachung der Herz- und Vitalfunktionen wird empfohlen, neben weiteren angemessenen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen. Der Patient muss mindestens 6 Stunden lang beobachtet werden. Da Atomoxetin eine starke Plasmaproteinbindung aufweist, ist eine Dialyse zur Behandlung einer Überdosierung wahrscheinlich nicht sinnvoll.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, zentral wirkende Sympathomimetika
ATC-Code: N06BA09

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Atomoxetin ist ein hochselektiver und potenter Hemmstoff des präsynaptischen Noradrenalin-Transporters. Dies ist der postulierte Wirkmechanismus. Atomoxetin hat keine direkte Wirkung auf Serotonin- oder Dopamin-Transporter. Atomoxetin besitzt eine sehr geringe Affinität zu anderen noradrenergen Rezeptoren oder zu anderen Neurotransmitter-Transportern oder Rezeptoren. Atomoxetin besitzt zwei durch Oxidation gebildete Hauptmetaboliten: 4-Hydroxyatomoxetin und N-Desmethylatomoxetin. 4-Hydroxyatomoxetin ist verglichen mit Atomoxetin ein gleich starker Inhibitor des Noradrenalin-Transports, aber anders als Atomoxetin übt dieser Metabolit auch eine gewisse inhibitorische Aktivität am Serotonin-Transporter aus. Allerdings ist jeder Effekt auf diesen Transporter wahrscheinlich minimal, weil der größte Teil von 4-Hydroxyatomoxetin weiter metabolisiert wird, sodass es in sehr viel geringerer Konzentration im Plasma zirkuliert (1 % der Atomoxetin-Konzentration bei Patienten mit normal ausgeprägter CYP2D6-Verstoffwechselung – „extensive metaboliser“ und 0,1 % der Atomoxetin-Konzentration bei Patienten mit langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung – „poor metaboliser“). N-Desmethylatomoxetin hat im Vergleich mit Atomoxetin eine deutlich geringere pharmakologische Aktivität. Im *Steady State* liegt es bei Patienten mit einer normal ausgeprägten Verstoffwechselung („extensive metaboliser“, EM) in geringeren Plasmakonzentrationen und bei Patienten mit einer langsamen Verstoffwechselung („poor metaboliser“, PM) in einer ähnlich

hohen Plasmakonzentration wie Atomoxetin vor.

Atomoxetin gehört nicht zur Gruppe der Psychostimulanzien und ist kein Amphetaminderivat. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Erwachsenen wurde das Missbrauchspotenzial von Atomoxetin und Placebo verglichen. Atomoxetin zeigte keine Wirkungen, die auf stimulierende oder euphorisierende Eigenschaften hindeuteten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Erwachsene Patienten
Atomoxetin wurde in Studien mit über 4 800 Erwachsenen, die die DSM-IV Diagnosekriterien für ADHS erfüllten, untersucht. Die akute Wirksamkeit von Atomoxetin in der Behandlung von Erwachsenen wurde in sechs randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 10 bis 16 Wochen gezeigt. ADHS-Beschwerden und -Symptome wurden anhand eines Vergleichs ihrer mittleren Veränderung zwischen Ausgangspunkt und Endpunkt bei mit Atomoxetin bzw. mit Placebo behandelten Patienten evaluiert. In jeder der sechs Studien war Atomoxetin bei der Verminderung von ADHS-Beschwerden und -Symptomen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant überlegen (Tabelle X).
In allen sechs Studien zeigten mit Atomoxetin behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant deutlichere Verbesserungen des globalen Schweregrades (gemessen mit der clinical global impression of severity scale (CGI-S)) beim Studienendpunkt sowie statistisch signifikante Verbesserungen des ADHS-assoziierten Funktionsniveaus in den drei der insgesamt sechs Akutstudien, in denen diese Fragestellung untersucht wurde (Tabelle X). Die Langzeitwirksamkeit wurde in zwei jeweils sechsmonatigen placebokontrollierten Studien bestätigt, in einer dritten jedoch nicht (Tabelle X).

Tabelle X Mittlere Änderungen der Wirksamkeitsparameter in placebokontrollierten Studien

		Änderungen vom Ausgangspunkt bei Patienten mit mindestens einem Postbaseline-Wert (LOCF)						
			CAARS-Inv: SV oder AISRS[a]		**CGI-S**		**AAQoL**	
Studie	**Behandlung**	**N**	**Mittlere Änder-ung**	**p-Wert**	**Mittlere Änder-ung**	**p-Wert**	**Mittlere Änder-ung**	**p-Wert**
Akutstudien								
LYAA	ATX PBO	133 134	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-
LYAO	ATX PBO	124 124	-10,5 -6,7	0,002	-0,9 -0,5	0,002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-1,0 -0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8,7 -5,6	< 0,001	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10,7 -7,2	< 0,001	-1,1 -0,7	< 0,001	15,8 11,0	0,005

LYEE	ATX PBO	191 195	-14,3 -8,8	< 0,001	-1,3 -0,8	< 0,001	12,83 8,20	< 0,001
Langzeitstudien								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14,3 -8,3	< 0,001	-1,2 -0,7	< 0,001	-	-

Abkürzungen: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = Atomoxetin; 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] ADHS-Symptomskala; die für die Studie LYBY gezeigten Ergebnisse beziehen sich auf mittels AISRS erhobene Werte; alle übrigen Ergebnisse beziehen sich auf mittels CAARS-Inv:SV erhobene Werte.

In Sensitivitätsanalysen, bei denen statistisch eine „baseline-observation-carried-forward-Methode“ für Patienten ohne Messung nach Einschluss in die Studie (Postbaseline) verwendet wurde (das heißt alle behandelten Patienten), stimmten die Ergebnisse mit den Ergebnissen aus Tabelle X überein.

Bei der Analyse eines klinisch relevanten Ansprechens in allen sechs Akut- und den beiden erfolgreichen Langzeitstudien unter Verwendung einer Vielzahl von a-priori- und post-hoc-Definitionen hatten die mit Atomoxetin behandelten Patienten durchgehend statistisch signifikant höhere Responseraten als die mit Placebo behandelten Patienten (Tabelle Y).

Tabelle Y Anzahl und Prozent der Patienten, die in gepoolten, placebokontrollierten Studien die Responsekriterien erreichten

		Response definiert als Verbesserung von mindestens 1 Punkt auf der CGI-S-Skala			**Response definiert als 40 % Verbesserung der zu Studienende erhobenen CAARS-Inv:SV-Werte**		
Gruppe	**Behandlung**	**N**	**n (%)**	**p-Wert**	**N**	**n (%)**	**p-Wert**
Gepoolte Akutstudien[a]							
	ATX	640	401 (62,7 %)	< 0,001	841	347 (41,3 %)	< 0,001
	PBO	652	283 (43,4 %)		851	215 (25,3 %)	
Gepoolte Langzeitstudien[a]							
	ATX	758	482 (63,6 %)	< 0,001	663	292 (44,0 %)	< 0,001
	PBO	611	301 (49,3 %)		557	175 (31,4 %)	

[a] beinhaltet alle Studien aus Tabelle X mit folgenden Ausnahmen: die akute CGI-S-Responseanalyse berücksichtigt zwei Studien an Patienten mit komorbiden Krankheiten (LYBY, LYDQ) nicht; in der akuten CAARS-Responseanalyse ist die Studie LYBY nicht berücksichtigt, da CAARS nicht durchgeführt wurde.

In zwei der Akutstudien wurden ADHS-Patienten mit komorbider Alkoholabhängigkeit bzw. Soziophobie untersucht. In beiden Studien zeigte sich eine Besserung der ADHS-Symptome. Bei der Studie mit komorbider Alkoholabhängigkeit wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Alkoholmissbrauchs bei Behandlung mit Atomoxetin im Vergleich zu Placebo

beobachtet. Bei der Studie mit komorbider Angststörung zeigte sich, dass sich die komorbide Angstsymptomatik durch die Atomoxetin-Behandlung nicht verschlechterte.

Die Wirksamkeit von Atomoxetin in Hinblick auf eine dauerhafte Therapieresponse bezüglich der ADHS-Symptomatik wurde in einer Studie gezeigt, in der - nach einer aktiven Anfangsbehandlungsphase von 24 Wochen - Patienten randomisiert wurden, um entweder Atomoxetin oder Placebo für weitere sechs Monate in einer doppelblinden Behandlungsphase zu erhalten. Die daran teilnehmenden Patienten erfüllten die Kriterien für eine klinisch relevante Response, definiert als Verbesserung sowohl auf der CAARS-Inv:SV- als auch der CGI-S-Skala. Die Kriterien für ein anhaltendes, klinisch relevantes Ansprechen nach sechs Monaten erfüllten signifikant mehr mit Atomoxetin als mit Placebo behandelte Patienten (64,3 % vs. 50,0 %; p = 0,001). Für die Aufrechterhaltung des Alltagsfunktionsniveaus („Maintenance of functioning“) konnte bei mit Atomoxetin im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit gezeigt werden. Dies wurde durch eine geringere mittlere Änderung des Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) Gesamtscores nach dem 3-monatigen (p = 0,003) sowie dem 6-monatigen (p = 0,002) Intervall gezeigt.

QT/QTc–Studie
Eine umfassende QT/QTc–Studie, die an gesunden Erwachsenen mit langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung (PM = „poor metaboliser“) durchgeführt wurde, in der die Probanden Atomoxetin in Dosen bis zu 60 mg zweimal täglich erhielten, zeigte, dass sich bei der maximal erwarteten Konzentration die Wirkung von Atomoxetin auf das QTc-Intervall nicht signifikant von Placebo unterschied. Es gab eine geringfügige Verlängerung des QTc-Intervalls mit steigender Atomoxetin-Konzentration.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Atomoxetin wurde in Studien untersucht, in denen über 5 000 Kinder und Jugendliche mit ADHS eingeschlossen waren. Die akute Wirksamkeit von Atomoxetin in der ADHS-Behandlung wurde zu Beginn in sechs randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6 bis 9 Wochen andauernden Studien nachgewiesen. Anzeichen und Symptome von ADHS wurden durch einen Vergleich der mittleren Veränderung zwischen Ausgangspunkt und Endpunkt bei mit Atomoxetin sowie mit Placebo behandelten Patienten beurteilt. In allen sechs Studien war Atomoxetin bezüglich der Reduzierung der Zeichen und Symptome von ADHS im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant überlegen.

Zusätzlich konnte durch eine placebokontrollierte, einjährige Studie mit über 400 Kindern und Jugendlichen die Langzeit-Wirksamkeit von Atomoxetin nachgewiesen werden. Die Studie wurde hauptsächlich in Europa durchgeführt. Auf eine etwa 3-monatige, nicht verblindete, akute Behandlungsphase folgte eine 9-monatige, doppelblinde, placebokontrollierte Dauerbehandlung. Der Anteil an Patienten, die nach einem Jahr einen Rückfall erlitten hatten, betrug

18,7 % für Atomoxetin und 31,4 % für Placebo. In dieser Studie wurden die Patienten nach einjähriger Atomoxetin-Behandlung 6 weitere Monate entweder mit Atomoxetin oder Placebo behandelt. Atomoxetin-Patienten erlitten dabei im Vergleich zu Placebo-Patienten mit geringerer Wahrscheinlichkeit einen Rückfall oder ein partielles Wiederauftreten der Symptomatik (2 % bzw. 12 %). Bei einer Langzeitbehandlung von Kindern und Jugendlichen ist der Nutzen einer Weiterbehandlung in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Atomoxetin war wirksam, wenn die tägliche Gesamtdosis als Einzeldosis angewendet wurde, und ebenso, wenn die Dosis geteilt am Morgen und am späten Nachmittag bzw. frühen Abend angewendet wurde. Nach Einschätzung von Lehrern und Eltern zeigten die Patienten nach einmal täglicher Anwendung als Einzeldosis im Vergleich mit der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant deutlichere Verminderung im Schweregrad der ADHS-Symptomatik.

Studien mit aktiver Vergleichssubstanz
In einer randomisierten, doppelblinden, parallelarmigen, 6-wöchigen pädiatrischen Studie zur Prüfung der Nichtunterlegenheit von Atomoxetin gegenüber einem üblichen Methylphenidat-Präparat mit verzögerter Freisetzung als Vergleich wurde gezeigt, dass dieses eine überlegene Ansprechrate im Vergleich zu Atomoxetin hat. Der prozentuale Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Responder) war: 23,5 % (Placebo), 44,6 % (Atomoxetin) und 56,4 % (Methylphenidat). Sowohl Atomoxetin als auch die Vergleichssubstanz waren statistisch Placebo überlegen und Methylphenidat war statistisch Atomoxetin überlegen ($p = 0,016$). Allerdings waren Patienten, die nicht auf die Therapie mit Stimulantien angesprochen hatten (Non-Responder) von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Atomoxetin zeigt bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Pharmakokinetik wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik von Atomoxetin wurde bei Kindern unter 6 Jahren nicht systematisch untersucht.

Resorption
Nach oraler Anwendung wird Atomoxetin schnell und fast vollständig resorbiert. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen (c_{max}) wurden etwa 1 – 2 Stunden nach Einnahme beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atomoxetin nach oraler Anwendung reicht von 63 – 94 % in Abhängigkeit von interindividuellen Unterschieden in der Stärke des *First-Pass*-Effektes. Atomoxetin kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Verteilung
Atomoxetin wird gut verteilt und ist weitgehend (98 %) an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation

Atomoxetin wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) verstoffwechselt. Individuen mit einer reduzierten Aktivität dieses Abbauweges („poor metaboliser“, PM), ca. 7 % der kaukasischen Bevölkerung, haben eine höhere Atomoxetin-Plasmakonzentration im Vergleich zu Personen mit einer normalen Aktivität („extensive metabolisers“, EM). PM haben eine ca. 10-fach größere AUC von Atomoxetin und $c_{ss,max}$ (maximale *Steady-State*-Konzentration) ist ungefähr 5-fach größer als bei EM. Der durch Oxidation gebildete Hauptmetabolit ist das 4-Hydroxyatomoxetin, das schnell glucuronidiert wird. 4-Hydoxyatomoxetin hat im Vergleich zu Atomoxetin eine gleich starke Wirkung, liegt aber in viel geringeren Plasmakonzentrationen vor. Obwohl 4-Hydroxyatomoxetin hauptsächlich über CYP2D6 gebildet wird, kann 4-Hydroxyatomoxetin bei Personen mit fehlender CYP2D6-Aktivität über verschiedene andere Cytochrom-P450-Enzyme gebildet werden, allerdings langsamer. In therapeutischen Dosen hemmt oder induziert Atomoxetin nicht die CYP2D6-Aktivität.

Cytochrom P450 Enzyme
Atomoxetin besitzt keine klinisch signifikante hemmende oder induzierende Wirkung auf Cytochrom P450 Enzyme, einschließlich CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 und CYP2C9.

Elimination
Die mittlere Halbwertszeit bezogen auf die Ausscheidung nach oraler Anwendung beträgt 3,6 Stunden bei Patienten mit einer normal ausgeprägten Verstoffwechselung durch CYP2D6 („extensive metaboliser“, EM) und 21 Stunden bei Patienten mit einer langsamen Verstoffwechselung durch CYP2D6 („poor metaboliser“, PM). Atomoxetin wird vor allem als 4-Hydroxyatomoxetin-O-glucuronid ausgeschieden, hauptsächlich im Urin.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Pharmakokinetik von Atomoxetin ist über den Dosisbereich linear. Dies wurde an „extensive und poor metabolisers“ untersucht.

<u>Spezielle Patientengruppen</u>
Leberfunktionseinschränkung führt zu einer reduzierten Atomoxetin-Clearance, einer erhöhten Atomoxetin-Konzentration (bei moderater Funktionseinschränkung ist die AUC 2-fach erhöht und bei schwerwiegender 4-fach) und zu einer verlängerten Halbwertszeit des Wirkstoffs im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit dem gleichen CYP2D6 „extensive metaboliser“-Genotyp. Bei Patienten mit moderater bis schwerwiegender Leberfunktionseinschränkung (Child Pugh Class B und C) ist die Anfangs- und Erhaltungsdosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe war die durchschnittliche Atomoxetin-Plasmakonzentration bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Allgemeinen höher. Das zeigt die Erhöhung von c_{max} (7 % Unterschied) bzw. $AUC_{0-\infty}$ (ca. 65 % Unterschied).

Nach Anpassung an das Körpergewicht minimieren sich diese Unterschiede der beiden Gruppen. Die Pharmakokinetik von Atomoxetin und seinen Metaboliten bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz legen nahe, dass keine Dosisanpassung notwendig ist (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das klinische (oder das übermäßige pharmakologische) Ansprechen von Tieren auf das Arzneimittel und die metabolischen Unterschiede zwischen den Spezies führten zu einer Begrenzung der Dosis. Diese in nicht-klinischen Tierstudien eingesetzte maximal tolerierte Dosis führte zu einer Atomoxetin-Plasmakonzentration, die ähnlich oder nur geringfügig über der lag, die bei Patienten mit langsamer CYP2D6-Verstoffwechselung („poor metaboliser“) nach Einnahme der maximalen empfohlenen Tagesdosis auftritt.

An jungen Ratten wurde eine Studie durchgeführt, um die Wirkung von Atomoxetin auf das Wachstum, die Entwicklung des neurobiologischen Verhaltens sowie die sexuelle Entwicklung zu untersuchen. Leichte Verzögerungen des Einsetzens der vaginalen Durchgängigkeit (bei allen Dosierungen) und der Vorhautablösung (≥ 10 mg/kg/Tag) sowie eine leichte Abnahme des Gewichts der Nebenhoden und der Spermienzahl (≥ 10 mg/kg/Tag) wurden beobachtet. Allerdings gab es keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit oder die Fortpflanzungsrate. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Trächtigen Kaninchen wurden während der Phase der Organentwicklung über eine Sonde bis zu 100 mg/kg/Tag Atomoxetin verabreicht. Bei dieser Dosis wurde in einer von drei Studien eine Abnahme der Zahl der lebenden Feten, eine Zunahme der Frühresorption, eine leichte Erhöhung der Inzidenz eines atypischen Ursprungs der Arteria carotis und des Fehlens der Arteria subclavia beobachtet. Diese Befunde erhielt man bei Dosen, die bei der Mutter leicht toxisch waren. Die Inzidenz dieser Befunde lag innerhalb der historischen Kontrollwerte. Die Dosis, bei der keine derartige Wirkung beobachtet wurde, betrug 30 mg/kg/Tag. Bei Kaninchen betrug die Exposition (AUC) des ungebundenen Atomoxetins bei 100 mg/kg/Tag im Vergleich zum Menschen mit der maximalen täglichen Dosis von 1,4 mg/kg bei Patienten mit einer normal ausgeprägten Verstoffwechselung durch CYP2D6 („extensive metaboliser“) etwa das 3,3-Fache und bei Patienten mit einer langsamen Verstoffwechselung durch CYP2D6 („poor metaboliser“) das 0,4-Fache. Die Ergebnisse einer der drei Studien an Kaninchen waren nicht eindeutig und die Relevanz für den Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Vorverkleisterte Stärke
Dimeticon

Kapselhülle
Titandioxid (E171)
Gelatine
Indigocarmin (E132) (*Atomoxetin STADA 25 mg/40 mg/60 mg Hartkapseln)*
Eisenoxid gelb (E172) (*Atomoxetin STADA 18 mg/60 mg/80 mg/100 mg Hartkapseln)*
Eisenoxid rot (E172) (*Atomoxetin STADA 80 mg/100 mg Hartkapseln)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (PVC/Aclar/PVC/Aluminium)

Atomoxetin STADA 10 mg/18 mg Hartkapseln
Originalpackungen mit 7, 28, 30 und 56 Hartkapseln

Atomoxetin STADA 25 mg/40 mg/60 mg/80 mg Hartkapseln
Originalpackungen mit 7, 28, 30, 56 und 98 Hartkapseln

Atomoxetin STADA 100 mg Hartkapseln
Originalpackungen mit 7, 28, 30 und 56 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, Muthgasse 36/2, 1190 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Atomoxetin STADA 10 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138395
Atomoxetin STADA 18 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138396
Atomoxetin STADA 25 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138397
Atomoxetin STADA 40 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138398
Atomoxetin STADA 60 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138399
Atomoxetin STADA 80 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138400
Atomoxetin STADA 100 mg Hartkapseln Z. Nr.: 138401

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Atomoxetin STADA 18 mg, 60 mg, 80 mg Hartkapseln: 20.07.2018
Atomoxetin STADA 10 mg, 25 mg, 40 mg, 100 mg Hartkapseln: 25.07.2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.06.2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten