

Oslo, 6. Desember 2011

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON OM STRATTERA (ATOMOKSETIN) OG RISIKO FOR ØKT BLODTRYKK OG HJERTEFREKVENNS

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med Statens legemiddelverk, ønsker Eli Lilly Norge A.S å gi deg klinisk viktig informasjon om kjent risiko for økt blodtrykk og økt hjerterefrekvens ved bruk av STRATTERA (atomoksetin) for behandling av ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder).

Sammendrag

STRATTERA kan påvirke hjerterefrekvens og blodtrykk. Vær oppmerksom på følgende nye anbefalinger:

- STRATTERA skal ikke brukes av pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse som kan forverres ved økning i blodtrykk og hjerterefrekvens av klinisk betydning (for eksempel 15 – 20 mmHg i blodtrykk eller 20 slag per minutt i hjerterefrekvens). Se nedenfor for mer informasjon.
- STRATTERA bør brukes med forsiktighet hos pasienter der underliggende medisinske forhold kan forverres ved økning i blodtrykk eller hjerterefrekvens, slik som pasienter med hypertensjon, takykardi, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse.
- Pasienter som vurderes for STRATTERA-behandling bør gjennomgå grundig anamnese og fysisk undersøkelse for å vurdere om det foreligger hjertelidelse. Dersom initielle funn gir grunn til mistanke om slike forhold, bør pasienten evalueres av hjertespesialist.
- Det anbefales at hjerterefrekvens og blodtrykk blir målt og registrert (f.eks. i et persentilskjema) hos alle pasienter før behandling med STRATTERA startes, etter hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned for å kunne oppdage økninger av mulig klinisk betydning. Dersom pasienter utvikler symptomer som kan tyde på hjertelidelse under behandlingen, skal de snarest henvises til spesialist for undersøkelse.

Ytterligere informasjon vedrørende sikkerheten

En nyere analyse av kombinerte data fra Lilly-sponsede kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier med STRATTERA indikerer at en andel pasienter (ca. 6 til 12 % av barn og voksne) opplever endringer av klinisk betydning i hjerterefrekvens (20 slag per minutt eller mer) eller blodtrykk (15 til 20 mmHg eller mer). Analyse av data fra disse kliniske studiene viser også at ca. 15 til 32 % av pasientene som opplever klinisk relevante endringer i blodtrykk og hjerterefrekvens under atomoksetinbehandling hadde vedvarende eller progressiv økning.

Den samme analysen viste at hemodynamiske endringer som ble sett ved behandling med atomoksetin var lik de som ble sett ved behandling med metylfenidat.

Omfanget av økningen i blodtrykk og hjertefrekvens kan være en potensiell risiko hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse. Noen eksempler på pasienter der man forventer å se en kritisk forverring av de allerede eksisterende tilstandene kan inkludere følgende tilstander: alvorlig hypertensjon, alvorlig hjertesvikt eller arteriell okklusiv sykdom, progressiv ustabil angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom eller kardiomyopati, nylig eller gjentatt hjerteinfarkt og potensielt livstruende arytmier og kanalopati (sykdommer forårsaket av dysfunksjon i ione-kanaler), cerebral aneurisme og slag.

”Eli Lilly and Company” har derfor besluttet å anbefale endringer i produktinformasjonen i henhold til informasjon gitt i dette brevet. For relevante punkter i preparatomtalen, se vedlegg 1 (fullstendig preparatomtale er tilgjengelig på Statens legemiddelverks hjemmeside www.legemiddelverket.no/legemiddelsok eller kontakt Eli Lilly Norge A.S. tlf.: +47 22 88 18 00).

Da den norske veiledningen for diagnostikk og behandling av ADHD er under revidering, er engelsk rettledning for forskrivning og sjekklister for bruk ved kardiovaskulær vurdering og oppfølging av pasienter vedlagt (vedlegg 2). Helsedirektoratet regner med å ferdigstille den norske veiledningen i løpet av 2012.

For mer informasjon om hvordan håndtere bivirkninger ved legemiddelbehandling av ADHD vennligst se ”*European Guidelines*” som kan lastes ned på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012210>

Oppfordring til å rapportere om mistenkte bivirkninger

Bivirkninger tilknyttet bruk av STRATTERA rapporteres til RELIS (<http://www.relis.no/meldeskjema>).

Kontaktinformasjon

Kontakt Medisinsk informasjon, tlf.: +47 22 88 18 00 eller e-post: scan_medinfo@lilly.com hvis du har spørsmål eller hvis du ønsker å få mer informasjon.

Vennlig hilsen
Eli Lilly Norge A.S



Else Høibraaten MD, PhD
Area SR Medical Director, EMS

Vedlegg:

1. Oppdaterte punkter i SmPC
2. Physician's guide for assessing and monitoring cardiovascular risk when prescribing Strattera

Vedlegg 1

Ny tekst i Stratterra (atomoxetin) SPC vedrørende kardiovaskulær lidelse

Ny tekst er understreket

Beskrivelse: *To avsnitt er lagt til punkt 4.2 for å gi råd angående screening før behandling og monitorering under behandling.*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Screening før behandling:

Før forskrivning skal medisinsk historie opptas og det skal gjøres "baselinevurdering" av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og hjerterefrekvens (se pkt. 4.3 og 4.4)

Monitorering under behandling:

Kardiovaskulær status skal monitoreres regelmessig med registrering av blodtrykk og puls i et persentilskjema etter hver dosejustering og senere minst hver 6. måned (se pkt. 4.4)

Beskrivelse: *Kontraindikasjoner lagt til i punkt 4.3*

4.3 Kontraindikasjoner

Atomoksetin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse som kan forverres ved økning i blodtrykk og hjerterefrekvens av klinisk betydning (for eksempel 15 – 20 mmHg i blodtrykk eller 20 slag per minutt i hjerterefrekvens) (Se pkt. 4.4). Alvorlige kardiovaskulære lidelser kan inkludere alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arterielle okklusive lidelser, angina, hemodynamisk signifikant kongenital hjertelidelse, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopatier (lidelser forårsaket av dysfunksjon i ionekanaler). Alvorlige cerebrovaskulære lidelser kan inkludere cerebral aneurisme eller slag.

Beskrivelse: *Ny informasjon om klinisk relevante endringer i blodtrykk og hjerterefrekvens og nye advarsler og forsiktighetsregler vedrørende disse dataene.*

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære effekter

Atomoksetin kan påvirke hjerterefrekvens og blodtrykk.

De fleste pasienter som får atomoksetin erfarer en liten økning i hjerterefrekvens (gjennomsnitt <10 slag per min), og/eller økning i blodtrykket (gjennomsnitt <5 mm Hg) som kan være uten klinisk betydning (se pkt. 4.8).

Kombinerte data fra ADHD kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier viser imidlertid at noen pasienter (ca. 6-12 % av barn og voksne) erfarer klinisk relevante endringer i hjerterefrekvens (20 slag per minutt eller mer) og blodtrykk (15 – 20 mmHg eller mer). Analyser av data fra disse kliniske studiene viser at ca. 15 – 32 % av pasientene som får klinisk relevante endringer i blodtrykk og hjerterefrekvens under atomoksetinbehandling hadde vedvarende eller progressiv økning.

Som en følge av disse funnene bør det for pasienter som vurderes for atomoksetinbehandling tas en grundig anamnese og fysisk undersøkelse for å avdekke eksisterende kardiovaskulær lidelse. Dersom initielle funn tyder på slike forhold, bør pasienten evalueres av hjertespesialist.

Det anbefales at hjerterefrekvens og blodtrykk registreres i persentilskjema før start av behandling, under behandling, etter hver doseendring og videre minst hver 6. måned for å påvise økning av mulig klinisk betydning.

Atomoksetin skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse som kan forverres ved klinisk relevant økning i blodtrykk og hjerterefrekvens (se pkt. 4.3). Atomoksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter der underliggende medisinske forhold kan forverres ved økning i blodtrykk og

Vedlegg 1

hjerterefrekvens slik som pasienter med hypertensjon, takykardi, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse.

Pasienter som utvikler symptomer som tyder på hjertelidelse under atomoksetinbehandling bør straks evalueres av hjertespesialist.

I tillegg bør atomoksetin brukes med forsiktighet hos pasienter med medfødt eller ervervet lang QT- tid, eller familiehistorie med QT-forlengelse (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ortostatisk hypotensjon er også rapportert. Atomoksetin skal derfor brukes med forsiktighet ved tilstander som disponerer pasienten for hypotensjon eller tilstander som er assosiert med plutselige endringer i hjerterefrekvens eller blodtrykk.

Cerebrovaskulære effekter

Pasienter med tilleggsrisiko for cerebrovaskulære forhold (kardiovaskulær lidelse i anamnesen eller samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket) bør undersøkes for nevrologiske tegn og symptomer ved hvert besøk etter oppstart av atomoksetinbehandling.

Beskrivelse: *Nye avsnitt for å beskrive mulig interaksjon mellom atomoksetin og blodtrykkssenkende legemidler*

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Blodtrykkssenkende legemidler

Atomoksetin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med antihypertensive legemidler. Grunnet mulig økning i blodtrykket kan atomoksetin redusere effekten av antihypertensiva. Monitorering av blodtrykk og revurdering av atomoksetin- eller antihypertensive legemidler kan være nødvendig ved signifikante endringer i blodtrykk.

Beskrivelse: *Ny setning som beskriver kliniske data på hjerterefrekvens og blodtrykk.*

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos barn og voksne fikk pasienter som tok atomoksetin økning i hjerterefrekvens, systolisk og diastolisk blodtrykk (se pkt. 4.4)

Beskrivelse: *Nytt avsnitt for å beskrive resultater fra klinisk QTc-studie*

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

En grundig QT/QTc-studie utført med friske voksne langsomme omsettere av CYP2D6 med doser opp til 60 mg atomoksetin 2 ganger daglig viste at ved forventet maksimal konsentrasjon var effekt av atomoksetin på QTc-intervallet ikke signifikant forskjellig fra placebo. Det var en liten økning i QTc-intervallet ved økt atomoksetinkonsentrasjon.

Physician's guide for assessing and monitoring cardiovascular risk when prescribing Strattera

Strattera is indicated for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children of 6 years and older and in adolescents as part of a comprehensive treatment programme.

Diagnosis should be made according to DSM-IV criteria or the guidelines in ICD-10 (<http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>)

Treatment must be initiated by a specialist in the treatment of ADHD.

A comprehensive treatment programme typically includes psychological, educational and social measures and is aimed at stabilising children with a behavioural syndrome characterised by symptoms which may include chronic history of short attention span, distractability, emotional lability, impulsivity, moderate to severe hyperactivity, minor neurological signs and abnormal EEG. Learning may or may not be impaired.

Pharmacological treatment is not indicated in all children with this syndrome and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity of the child's symptoms in relation to the child's age and the persistence of symptoms.

Full information on the safety and efficacy of Strattera is provided in the Summary of Product Characteristics (See www.legemiddelverket.no/legemiddelsok).

This guide provides specific information for prescribing physicians in regard to prescreening and ongoing monitoring of cardiovascular safety.

Physicians should be aware that Strattera can affect heart rate and blood pressure. Patients who are being considered for treatment with Strattera should have a careful history (including assessment of concomitant medications, past and present co-morbid medical disorders or symptoms as well as any family history of sudden cardiac or unexplained death or malignant arrhythmia) and physical exam to assess for the presence of cardiac disease. Patients should be referred for further specialist cardiac evaluation if initial findings suggest such history or disease.

It is further recommended that heart rate and blood pressure be measured and recorded on a centile chart before treatment is started and, during treatment, after each adjustment of dose and then at least every 6 months to detect possible clinically important increases.

Atomoxetine should be used cautiously with antihypertensive drugs and with pressor agents or medications that may increase blood pressure (such as salbutamol).

The tools provided in this guide should help appropriate screening and monitoring of patients.

Strattera should be used in accordance with national clinical guidance on treatment of ADHD where available. Where patients are continuing treatment with atomoxetine beyond 1 year, re-evaluation of the need for therapy by a specialist in the treatment of ADHD is recommended.

Checklist for actions to take before prescribing / dispensing or administering Strattera

Patient's ID _____ Date _____

A specialist in the treatment of ADHD has made the initial diagnosis for your patient according to DSM criteria or guidelines in ICD.

A comprehensive medical history has been performed, including:

– Concomitant medications: _____

Note that atomoxetine should be used cautiously with antihypertensive drugs and with pressor agents or medications that may increase blood pressure, such as salbutamol

– Family history: _____

Note that a family history of sudden cardiac/unexplained death or malignant arrhythmia is a risk factor for cardiovascular outcomes

– Past and present co-morbid medical disorders or symptoms: _____

Physical examination has been performed

Notes: _____

A baseline evaluation of the patient's cardiovascular status has been made, including measurement of blood pressure and heart rate

(For children, it is recommended that these measurements are recorded on a centile chart, if a centile chart is not available, recordings may be made in the attached chart.)

Evaluation shows an absence of severe cardiovascular or cerebrovascular disorder which would be expected to deteriorate if the patient experiences clinically important increases in blood pressure or in heart rate (for example, 15 to 20 mm Hg increase in blood pressure or 20 beats per minute increase in heart rate).

– *Some examples of patients who would be expected to experience critical deterioration in their preexisting condition would include those with the following conditions: Severe cardiovascular diseases include severe hypertension, heart failure, arterial occlusive disease, angina, haemodynamically significant congenital heart disease, cardiomyopathies, myocardial infarction, potentially life-threatening arrhythmias, channelopathies (disorders caused by the dysfunction of ion channels), cerebral aneurysm and stroke.*

Initial findings from the patient's history and physical examination do not suggest any cardiovascular or cerebrovascular disease

check one

OR

Initial findings from the patient's history and physical examination suggest a cardiovascular or cerebrovascular disease and a cardiac specialist has advised that treatment with Strattera may be initiated under careful monitoring.

All boxes should be checked before you proceed further to start treatment in your patient

Checklist for monitoring to manage cardiovascular risks with Strattera treatment

Patient's ID _____ Date _____

If it has been 6 months since your patient's last assessment or if you have adjusted their dose, blood pressure and heart rate have been measured and recorded <i>(For children, it is recommended that these measurements are recorded on a centile chart, if a centile chart is not available, recordings may be made in the attached chart.)</i>	<input type="checkbox"/>
Notes: _____	

Your patient has NOT developed signs/symptoms of new cardiovascular disorder or worsening of a pre-existing cardiovascular disorder	<i>check one</i> <input type="checkbox"/>
OR	
Your patient has developed signs/symptoms of new cardiovascular disorder or worsening of a pre-existing cardiovascular disorder and after further investigation a cardiac specialist has advised that treatment with Strattera may be continued	<input type="checkbox"/>
Notes _____	

Your patient has NOT developed new neurologic signs/symptoms	<i>check one</i> <input type="checkbox"/>
OR	
Your patient has developed new neurologic signs/symptoms and specialist has advised that treatment with Strattera may be continued	<input type="checkbox"/>
Notes _____	

Your patient has been on treatment with atomoxetine for less than 1 year	<i>check one</i> <input type="checkbox"/>
OR	
Your patient has been on treatment with atomoxetine for more than 1 year, and a re-evaluation of the need for therapy by a specialist in the treatment of ADHD has been conducted	<input type="checkbox"/>
Note _____	

A check should be made in each box at every visit during treatment

