

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Auroxetyn, 10 mg, kapsułki, twarde
Auroxetyn, 18 mg, kapsułki, twarde
Auroxetyn, 25 mg, kapsułki, twarde
Auroxetyn, 40 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.
Każda kapsułka twarda zawiera 18 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.
Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.
Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Auroxetyn, 10 mg, kapsułki, twarde

Białawe, nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, w rozmiarze "5" wypełnione białym lub białawym proszkiem, z nadrukiem "AT" na wieczku i "10" na korpusie, wykonanym czarnym tuszem.

Auroxetyn, 18 mg, kapsułki, twarde

Złotawo-białe, nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, w rozmiarze "4" wypełnione białym lub białawym proszkiem, z nadrukiem "AT" na złotym wieczku i "18" na białym korpusie, wykonanym czarnym tuszem.

Auroxetyn, 25 mg, kapsułki, twarde

Niebiesko-białe, nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, w rozmiarze "4" wypełnione białym lub białawym proszkiem, z nadrukiem "AT" na niebieskim wieczku i "25" na białym korpusie, wykonanym czarnym tuszem.

Auroxetyn, 40 mg, kapsułki, twarde

Niebieskie, nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, w rozmiarze "2" wypełnione białym lub białawym proszkiem, z nadrukiem "AT" na wieczku i "40" na korpusie, wykonanym czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Auroxetyn jest wskazany w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży i u dorosłych jako element kompleksowego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD, takiego jak pediatra, psychiatrą dzieci i młodzieży lub psychiatrą. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją DSM lub wytycznymi zawartymi w ICD.

U osób dorosłych należy potwierdzić utrzymywanie się objawów ADHD, które występowały jeszcze w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez trzecią stronę. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Auroxetyn, jeżeli nie można zweryfikować występowania objawów ADHD w dzieciństwie. Rozpoznanie nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu obecności jednego lub więcej objawów

ADHD. Na podstawie oceny klinicznej pacjent powinien wykazywać ADHD o nasileniu co najmniej umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej środowiskach [na przykład funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i (lub) w pracy] wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpiecznego stosowania produktu:

Pełen program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne. Celem programu jest stabilizacja pacjentów z zespołem zachowań, które mogą obejmować objawy takie jak: długotrwałe utrzymujące się trudności w dłuższym skupieniu uwagi, rozpraszanie uwagi, niestabilność emocjonalna, impulsywność, nadpobudliwość o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nieznaczne objawy neurologiczne i nieprawidłowe wyniki badania EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie.

Nie u wszystkich pacjentów z tym zespołem jest wskazane leczenie farmakologiczne. Decyzję o zastosowaniu produktu należy podjąć po szczegółowej ocenie ciężkości objawów i zaburzeń w stosunku do wieku pacjenta i utrzymywania się objawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Auroxetyln można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów, u których nie nastąpi odpowiednia odpowiedź kliniczna (dotycząca tolerancji leku [np. nudności lub senność] lub nieskuteczności) podczas przyjmowania produktu Auroxetyln w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych: rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem.

Dzieci i młodzież:

Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała do 70 kg:

Stosowanie produktu Auroxetyln należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi około 1,2 mg/kg mc. na dobę (zależnie od masy ciała pacjenta oraz dostępnej mocy atomoksetyny). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 1,2 mg/kg mc. na dobę. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 1,8 mg/kg mc. na dobę ani całkowitych dawek dobowych większych niż 1,8 mg/kg mc. W niektórych przypadkach może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym.

Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała większej niż 70 kg:

Stosowanie produktu Auroxetyln należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 80 mg. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 80 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg ani całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dorośli:

Stosowanie produktu Auroxetyln należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dobową dawką podtrzymującą wynosi od 80 mg do 100 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg ani całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dodatkowe informacje o bezpiecznym stosowaniu produktu:

Badania kontrolne przed rozpoczęciem leczenia:

Przed przepisaniem produktu należy zebrać wywiad chorobowy i przeprowadzić podstawową ocenę wydolności układu krążenia pacjenta, w tym również zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i tętno (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ciągła kontrola:

Należy regularnie kontrolować wydolność układu krążenia przez pomiar oraz zapis ciśnienia tętniczego krwi i tętna po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy. W przypadku dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia:

Podczas programu badań nie opisano wyraźnych objawów odstawienia leku. Jeśli wystąpią istotne działania niepożądane, można natychmiast przerwać stosowanie atomoksetyny. W innych przypadkach można stopniowo zmniejszać dawkę leku przez odpowiedni czas. Czas leczenia produktem Auroxetyn nie musi być nieograniczony. Należy ponownie przeprowadzić ocenę konieczności dalszego leczenia po upływie 1 roku, zwłaszcza gdy u pacjenta uzyskano trwałą i zadowalającą odpowiedź.

Populacje szczególne

Niewydolność wątroby: u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) początkowe i docelowe dawki powinny być zmniejszone do 50% zwykle stosowanej dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) początkową dawkę i docelowe dawki należy zmniejszyć do 25% zwykle stosowanej dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek: u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek ekspozycja ustrojowa na atomoksetynę była większa niż u osób zdrowych (o około 65 %), ale nie było różnicy, gdy ekspozycję skorygowano w przeliczeniu dawki na mg na kilogram masy ciała pacjenta. Produkt Auroxetyn może być stosowany u pacjentów z ADHD oraz schyłkową chorobą nerek lub niewydolnością nerek niższego stopnia, zgodnie z ogólnie zalecanym schematem dawkowania. Atomoksetyna może zwiększyć nadciśnienie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Okolo 7 % osób rasy kaukaskiej ma genotyp, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6 (pacjenci z wolno metabolizującym CYP2D6). U pacjentów o takim genotypie ekspozycja na atomoksetynę jest kilkakrotnie większa niż u pacjentów, u których enzym wykazuje prawidłową aktywność. Dlatego u pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6 ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe (patrz punkty 4.8 i 5.2). U pacjentów o genotypie, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki leku.

Osoby w podeszłym wieku

Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania atomoksetyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Z tego powodu nie należy stosować atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt Auroxetyn można podawać niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Atomoksetyny nie należy stosować przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia IMAO. Leczenia IMAO nie należy rozpoczynać przez 2 tygodnie po odstawieniu atomoksetyny.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, ponieważ w badaniach klinicznych stosowanie atomoksetyny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania rozszerzenia źrenic.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu krążenia). Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe mogą obejmować: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, dławicę piersiową, hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca potencjalnie zagrażające życiu i kanałopatie (zaburzenia spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych). Ciężkie zaburzenia naczyń mózgowych mogą obejmować tętniaka lub udar mózgu.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości guzem chromochłonnym nadnerczy (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu krążenia).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych atomoksetyną zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, zachowania samobójcze występowały niezbyt często, ale częściej u dzieci i młodzieży leczonych atomoksetyną niż u pacjentów przyjmujących placebo, u których nie zgłoszono takich działań. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, u osób dorosłych nie stwierdzono różnic w częstości występowania zachowań samobójczych w grupie pacjentów leczonych atomoksetyną i grupie otrzymującej placebo. Pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ADHD należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się zachowania samobójcze.

Przypadki nagłej śmierci i rozpoznane w wywiadzie wady serca

U pacjentów z wadami serca, którzy stosowali atomoksetynę w zalecanych dawkach, zgłaszano przypadki nagłej śmierci. Niektóre poważne wady serca same w sobie zwiększają ryzyko nagłej śmierci, dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi wadami serca atomoksetynę wolno stosować tylko z zachowaniem ostrożności i po konsultacji z kardiologiem.

Wpływ na układ krążenia

Atomoksetyna może mieć wpływ na tętno i ciśnienie tętnicze krwi. U większości pacjentów przyjmujących atomoksetynę występuje niewielkie przyspieszenie tętna (średnio <10 uderzeń/min) i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi (średnio <5 mmHg) (patrz punkt 4.8).

Jednakże zbiorcze dane z kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia ADHD pokazują, że u około 8-12% dzieci i nastolatków oraz 6-10% dorosłych występują bardziej wyraźne zmiany tętna (o 20 uderzeń/min lub więcej) i ciśnienia tętniczego krwi (o 15-20 mmHg lub więcej). Analiza wyników z tych badań klinicznych wykazała, że u około 15-26% dzieci i nastolatków oraz 27-32% dorosłych, u których podczas leczenia atomoksetyną stwierdzono takie zmiany ciśnienia tętniczego krwi i tętna, wzrosty te utrzymywały się lub nasilały. Długotrwale utrzymujące się zmiany ciśnienia tętniczego krwi mogą prowadzić do klinicznych następstw, takich jak przerost mięśnia sercowego.

W wyniku tych obserwacji, u pacjentów, u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia atomoksetyną, należy przeprowadzić szczegółowy wywiad i wykonać badania przedmiotowe i podmiotowe w celu wykrycia potencjalnych chorób układu krążenia. Jeżeli wstępna ocena sugeruje taką możliwość, należy przeprowadzić dalsze specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Zaleca się wykonywanie i zapisywanie pomiaru tętna i ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia, po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy w celu wykrycia możliwych istotnych klinicznie wzrostów tych parametrów. W przypadku dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych (patrz punkt 4.3 - Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia naczyń mózgowych). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których współistniejące stany chorobowe mogłyby się nasilić w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub tętna, np. u pacjentów z nadciśnieniem, częstoskurczem, chorobą układu krążenia lub naczyń mózgowych.

Pacjenci, u których podczas leczenia atomoksetyną wystąpią objawy, takie jak kołatanie serca, powysiłkowy ból w klatce piersiowej, omdlenie o niewyjaśnionej przyczynie, duszność lub inne objawy choroby serca, powinni pilnie przejść specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Ponadto, należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z wrodzonym lub nabytym zespołem wydłużonego odstępu QT lub takich, u których w rodzinie stwierdzono występowanie zespołu wydłużonego odstępu QT (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

Odnotowano również przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z chorobami, które mogą predysponować do niedociśnienia, lub u pacjentów z chorobami związanymi z możliwością wystąpienia nagłych zmian rytmu serca lub ciśnienia krwi.

Wpływ na naczynia mózgowe

Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób naczyń mózgowych (takimi jak zaburzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków, które zwiększają ciśnienie tętnicze krwi) po rozpoczęciu stosowania atomoksetyny powinni być badani w czasie każdej wizyty lekarskiej w kierunku występowania objawów neurologicznych.

Wpływ na pracę wątroby

Bardzo rzadko otrzymywano zgłoszenia spontaniczne dotyczące uszkodzenia wątroby, objawiające się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny oraz żółtaczką. Bardzo rzadko zgłaszano także ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. U pacjentów z żółtaczką lub wynikami laboratoryjnymi wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy przerwać stosowanie atomoksetyny. Nie należy ponownie rozpocząć tego leczenia.

Objawy psychotyczne i maniakalne

Stosowanie atomoksetyny w zalecanych dawkach może spowodować polekowe zaburzenia psychotyczne lub maniakalne, np. halucynacje, urojenia, stan pobudzenia maniakalnego lub pobudzenia u pacjentów bez stwierdzonej wcześniej psychozy czy manii. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć rolę sprawczą atomoksetyny i ewentualne odstawienie leku. Nie można wykluczyć, że atomoksetyna powoduje zaostrzenie zaburzeń psychotycznych lub maniakalnych.

Agresywne zachowanie, wrogość i chwiejność emocjonalna

W trakcie badań klinicznych wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci, młodzieży i dorosłych leczonych atomoksetyną niż w grupie, której podawano placebo. W trakcie badań klinicznych chwiejność emocjonalną obserwowano częściej u dzieci leczonych atomoksetyną niż w grupie, której podawano placebo. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się agresywne zachowania, wrogość lub chwiejność emocjonalna.

Możliwe reakcje alergiczne

Chociaż nieczęsto, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypkę, obrzęk naczynioruchowy oraz pokrzywkę.

Napady drgawek

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania atomoksetyny u pacjentów, u których występowały napady drgawek. Jeżeli u pacjenta wystąpi napad drgawek lub zwiększenie częstości napadów drgawek o nieustalonej przyczynie, należy rozważyć przerwanie stosowania atomoksetyny.

Wzrost i rozwój

Podczas stosowania atomoksetyny u dzieci i młodzieży należy kontrolować wzrost i rozwój pacjenta. Należy monitorować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia oraz rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia u tych dzieci i młodzieży, którzy niewystarczająco rosną czy zwiększają masę ciała.

Dane kliniczne nie wykazują szkodliwego wpływu na funkcje poznawcze i dojrzewanie płciowe. Jednak dane dotyczące długotrwałego stosowania produktu leczniczego są ograniczone. Z tego powodu należy uważnie obserwować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia.

Wystąpienie lub nasilenie współistniejących zaburzeń depresyjnych, stanów lękowych i tików

W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z ADHD i współistniejącymi przewlekłymi tikami ruchowymi lub zespołem Tourette'a nie obserwowano nasilenia tików u pacjentów leczonych atomoksetyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W kontrolowanym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów z ADHD i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi nie obserwowano nasilenia depresji u pacjentów otrzymujących atomoksetynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Nie obserwowano nasilenia stanów lękowych u pacjentów z ADHD ze współistniejącymi stanami lękowymi, otrzymujących atomoksetynę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w dwóch kontrolowanych badaniach (jedno przeprowadzono z udziałem dzieci i młodzieży, drugie z udziałem pacjentów dorosłych).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych atomoksetyną rzadko zgłaszano przypadki stanów lękowych i depresji lub obniżonego nastroju oraz bardzo rzadko - tiki (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów z ADHD leczonych atomoksetyną na wypadek pojawienia się lub nasilenia objawów lękowych, obniżonego nastroju, depresji lub tików.

Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:

Atomoksetyny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu w tej grupie wiekowej.

Inne wskazania do stosowania

Produkt Auroxetyn nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów dużej depresji i (ani) lęku, gdyż wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych w tych wskazaniach ale bez ADHD, nie wykazały jakichkolwiek różnic w działaniu w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1).

Podrażnienie oczu:

Kapsułek nie należy otwierać. Atomoksetyna działa drażniąco na oczy. W razie kontaktu zawartości kapsułek z okiem, chore oko należy natychmiast przepłukać wodą i uzyskać poradę medyczną. Ręce i wszelkie potencjalnie zanieczyszczone powierzchnie należy umyć tak szybko, jak to możliwe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na atomoksetynę

IMAO

Atomoksetyny nie należy stosować jednocześnie z IMAO (patrz punkt 4.3).

Inhibitory enzymu CYP2D6 (SSRI - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny np. fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna, terbinafina)

U pacjentów przyjmujących te leki, ekspozycja na atomoksetynę może zwiększyć się 6-8 razy, a stężenie maksymalne w stanie równowagi $C_{ss,max}$ może zwiększyć się około 3-4 razy, ponieważ atomoksetyna jest metabolizowana przez enzym CYP2D6. U pacjentów przyjmujących inhibitory CYP2D6 może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i zmniejszenie docelowej dawki atomoksetyny. U pacjentów, u których po ustaleniu optymalnej dawki atomoksetyny zalecono stosowanie inhibitora enzymu CYP2D6 lub u których przerwano podawanie inhibitora enzymu CYP2D6, należy ponownie ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leku, aby stwierdzić, czy nie potrzebna jest modyfikacja dawki.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i silnych inhibitorów enzymów cytochromu P450, z wyjątkiem CYP2D6, u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6, ponieważ nie wiadomo, czy ryzyko zwiększenia ekspozycji na atomoksetynę w warunkach *in vivo* nie jest istotne klinicznie.

Salbutamol (lub inni agoniści receptora beta2)

Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących duże dawki salbutamolu (lub innych beta2 agonistów) w nebulizacji lub ogólnoustrojowo (doustnie lub dożylnie), ponieważ może ona nasilać wpływ salbutamolu na układ sercowo-naczyniowy.

Istnieją sprzeczne wyniki badań dotyczące tej interakcji. Ogólnoustrojowe podawanie salbutamolu (600 µg dożylnie przez 2 godziny) w skojarzeniu z atomoksetyną (60 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) zwiększało szybkość akcji serca i ciśnienie krwi. Efekt ten był najbardziej zaznaczony na początku jednoczesnego stosowania salbutamolu i atomoksetyny, ale stan powracał do punktu wyjściowego po 8 godzinach. Jednakże, w oddzielnym badaniu, w którym wzięły udział zdrowe, dorosłe osoby rasy żółtej, intensywnie metabolizujące atomoksetynę, jednoczesne krótkotrwałe stosowanie atomoksetyny (80 mg raz na dobę przez 5 dni) nie zwiększało wpływu standardowej dawki salbutamolu podawanego w inhalacji (200 µg) na ciśnienie krwi oraz szybkość akcji serca. Szybkość akcji serca po kilku inhalacjach salbutamolu (800 µg) była podobna zarówno po zastosowaniu atomoksetyny, jak i wówczas gdy nie przyjmowano leku.

Należy zwrócić uwagę na monitorowanie szybkości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i salbutamolu (lub innego agonisty receptora beta2). W razie istotnego zwiększenia szybkości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi może być uzasadniona modyfikacja dawek tych leków.

W przypadku jednoczesnego stosowania atomoksetyny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT (takich jak leki neuroleptyczne, leki przeciwaritmiczne grupy IA i III, moksyflokscyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, cyzapryd), leków powodujących zaburzenie równowagi elektrolitowej (takich jak leki moczopędne z grupy tiazydów) i inhibitorów enzymu CYP2D6, możliwe jest zwiększenie ryzyka wydłużenia odstępu QT.

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (takich jak trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny - SSRI, leki neuroleptyczne, fenotiazyna lub butyrofenon, meflochina, chlorochina, bupropion lub tramadol), (patrz punkt 4.4). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas zaprzestawania jednoczesnego stosowania benzodiazepin z uwagi na możliwość wystąpienia napadów drgawek po odstawieniu tych leków.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Ze względu na możliwość zwiększania ciśnienia tętniczego krwi, atomoksetyna może zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia. Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi, a w razie znaczących jego zmian uzasadnione jest przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Środki zwiększające ciśnienie krwi

Z uwagi na możliwość nasilonego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i leków zwiększających ciśnienie krwi (takich jak salbutamol). Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi, a w razie znaczących jego zmian uzasadnione jest przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami zwiększającymi ciśnienie krwi.

Leki oddziałujące z noradrenaliną

Ze względu na możliwe addycyjne lub synergistyczne działanie farmakologiczne, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania atomoksetyny i leków oddziałujących z noradrenaliną. Należą do nich produkty przeciwdepresyjne, takie jak imipramina, wenlafaksyna i mirtazapina lub leki obkurczające naczynia krwionośne, takie jak pseudoefedryna czy fenylefryna.

Leki wpływające na pH żołądka

Leki zwiększające pH żołądka (wodorotlenek magnezu lub wodorotlenek glinu, omeprazol) nie wpływały na dostępność biologiczną atomoksetyny.

Leki silnie wiążące się z białkami osocza

Przeprowadzono badania *in vitro* z atomoksetyną i innymi silnie wiążącymi się lekami w stężeniach leczniczych dotyczące wypierania leków. Warfaryna, kwas acetylosalicylowy, fenytoina i diazepam nie wpływały na wiązanie się atomoksetyny z albuminą ludzką. Analogicznie, atomoksetyna nie wpływała na wiązanie się tych związków z albuminą ludzką.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazywały na ogół bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu/novorodka, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dane kliniczne dotyczące stosowania atomoksetyny w czasie ciąży są ograniczone. Dane te nie są wystarczające, aby wykazać związek, lub jego brak, pomiędzy stosowaniem atomoksetyny i występowaniem niepożądanych objawów w czasie ciąży i (lub) karmienia piersią. Nie należy stosować atomoksetyny w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Atomoksetyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy atomoksetyna przenika do mleka kobiecego. Z powodu braku danych, należy unikać stosowania atomoksetyny u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dane dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn są ograniczone. Atomoksetyna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W porównaniu z placebo, stosowanie atomoksetyny wiązało się z częstszym występowaniem zmęczenia, senności i zawrotów głowy u dzieci i osób dorosłych. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń do czasu, gdy nabiorą dostatecznej pewności, że atomoksetyna nie wpływa na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

Dzieci i młodzież:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania atomoksetyny były: ból głowy, ból brzucha¹ i zmniejszenie łaknienia. Działania te zgłaszane były przez odpowiednio 19%, 18% i 16% pacjentów, jednak rzadko były one powodem przerwania leczenia (częstość rezygnacji w

przypadku bólu głowy wynosi 0,1%, bólu brzucha - 0,2% oraz 0,0% w przypadku zmniejszenia łaknienia). Ból brzucha i zmniejszenie łaknienia zazwyczaj przemijają.

W związku ze zmniejszeniem łaknienia u niektórych pacjentów na początku leczenia następuje opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu. Na ogół, po początkowym zmniejszeniu przyrostu masy ciała i wzrostu, w trakcie długotrwałej terapii pacjenci leczeni atomoksetyną osiągnęli średnią masę ciała i wzrost przewidywany względem wartości wyjściowych w badanej grupie.

Nudności, wymioty i senność² mogą wystąpić odpowiednio u 10% do 11% pacjentów, głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Jednakże zdarzenia te są zwykle łagodne lub umiarkowane, przemijające i nie powodują znacznej liczby przypadków przerwania leczenia (częstość rezygnacji $\leq 0,5\%$).

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem zarówno dzieci jak i dorosłych, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę wystąpiło przyspieszenie tętna oraz zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. (patrz punkt 4.4).

Ze względu na wpływ atomoksetyny na układ noradrenergiczny, u pacjentów przyjmujących produkt zgłaszano niedociśnienie ortostatyczne (0,2%) oraz omdlenia (0,8%). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie w razie występowania którejkolwiek z chorób, które mogą predysponować pacjentów do niedociśnienia.

Poniższą tabelę działań niepożądanych opracowano na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz badań laboratoryjnych wykonanych w czasie badań klinicznych, a także na podstawie spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dzieci i młodzieży po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja Układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	anoreksja (utrata łaknienia)		
Zaburzenia psychiczne		drażliwość, wahania nastroju, bezsenność ³ , pobudzenie*, lęk, depresja i obniżony nastrój*, tiki*	zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna**, psychoza (w tym halucynacje)*	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, senność ²	zawroty głowy	omdlenie, drżenie, migrena, parestezje*, niedoczulica*, napad drgawek**	
Zaburzenia oka		rozszerzenie źrenic	niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			kołatanie serca, częstoskurcz	

			zatokowy, wydłużenie odstępu QT**	
Zaburzenia naczyniowe				zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha ¹ , wymioty, nudności	zaparcie, niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*	nieprawidłowe/ podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczką, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zapalenie skóry, świąd, wysypka	nadmierne pocenie się, reakcje alergiczne	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				priapizm, ból narządów płciowych u mężczyzn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, letarg, ból w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4)	osłabienie	
Badania diagnostyczne	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ⁴ , zwiększenie tętna ⁴	zmniejszenie masy ciała		

¹ w tym ból w górnej części brzucha oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej.

² w tym uspokojenie polekowe.

³ w tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się).

⁴ wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych

* patrz punkt 4.4

** patrz punkt 4.4 i 4.5.

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 i były u nich istotnie statystycznie częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2: zmniejszenie łaknienia (odpowiednio, 24,1%, 17,0%); bezsenność ogółem (w tym bezsenność, bezsenność dotycząca kontynuowania i zapoczątkowania snu;

14,9%, 9,7%); depresja ogółem (w tym depresja, epizody dużej depresji, objawy depresyjne, nastrój depresyjny i zaburzenia nastroju; 6,5%, 4,1%); zmniejszenie masy ciała (7,3%, 4,4%); zaparcie (6,8%, 4,3%); drżenie (4,5%, 0,9%); uspokojenie polekowe (3,9%, 2,1%); starcie naskórka (3,9%, 1,7%); moczenie mimowolne (3% 1,2%); zapalenie spojówek (2,5%, 1,2%); omdlenie (2,5%, 0,7%); wczesne budzenie się (2,3%, 0,8%); rozszerzenie źrenic (2,0%, 0,6%). Działania niepożądane, które nie spełniły powyższych kryteriów, lecz są istotne: zaburzenia lękowe uogólnione (0,8% u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6, 0,1% u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6). Dodatkowo, w badaniach klinicznych trwających do dziesięciu tygodni, zmniejszenie masy ciała było bardziej wyraźne u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 (średnia 0,6 kg u pacjentów z intensywnie metabolizujących i 1,1 kg u pacjentów wolno metabolizujących).

Dorośli:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W czasie badań klinicznych dotyczących ADHD u dorosłych, zdarzenia niepożądane występujące z największą częstością podczas stosowania atomoksetyny dotyczyły następujących narządów i układów: układ żołądkowo-jelitowy, układ nerwowy i zaburzenia psychiczne. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były zmniejszenie łaknienia, (14,9%), bezsenność (11,3%), ból głowy (16,3%), suchość w jamie ustnej (18,4%) i nudności (26,7%). Większość tych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o dużym nasileniu były nudności, bezsenność, osłabienie i ból głowy. Zgłoszenia o zatrzymaniu moczu lub uczuciu parcia na pęcherz należy uważać za potencjalnie związane z przyjmowaniem atomoksetyny.

Poniższą tabelę działań niepożądanych przygotowano na podstawie zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w czasie badań klinicznych, jak i spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dorosłych, po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Klasyfikacja Układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia			
Zaburzenia układu nerwowego	bezsenność ²	pobudzenie*, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, depresja, obniżenie nastroju*, lęk	zachowania samobójcze*, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna*, niepokój ruchowy, tiki*	psychoza (w tym halucynacje)*
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezja, senność (w tym uspokojenie polekowe), drżenie	omdlenie, migrena, niedoczulica*	napady drgawek**
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca		kołatanie serca, częstoskurcz	wydłużenie odstępu QT**	

Zaburzenia naczyniowe		zaczerwienienie, uderzenia gorąca	uczucie zimna w kończynach	zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej, nudności	ból brzucha ¹ , zaparcie, niestrawność, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wymioty		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowe/podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka	reakcje alergiczne ⁴ , świąd, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcz mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		bolesne lub trudne oddawanie moczu, częste odczuwanie pragnienia, uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu	nagłe parcie na mocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		bolesne miesiączkowanie, zaburzenia wytrysku, zaburzenie erekcji, zapalenie gruczołu krokowego, ból narządów płciowych u mężczyzn	brak wytrysku, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia orgazmu	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, zmęczenie, letarg, dreszcze,	uczucie zimna, ból w klatce piersiowej (patrz	

		wrażenie roztrzęsienia, drażliwość, pragnienie.	punkt 4.4)	
Badania diagnostyczne	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ , zwiększenie tętna	zmniejszenie masy ciała		

¹ w tym ból w górnej części brzucha, oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej;

² w tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się);

³ wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych;

⁴ w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk angioneurotyczny;

* patrz punkt 4.4

** patrz punkt 4.4 i 4.5.

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6 (PM)

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 i były u nich istotnie statystycznie częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2 (EM): niewyraźne widzenie (3,9% PM, 1,3% EM), suchość w jamie ustnej (34,5% PM, 17,4% EM), zaparcie (11,3% PM, 6,7% EM), uczucie roztrzęsienia (4,9% PM, 1,9% EM), zmniejszenie łaknienia (23,2% PM, 14,7% EM), drżenie (5,4% PM, 1,2% EM), bezsenność (19,2% PM, 11,3% EM), zaburzenia snu (6,9% PM, 3,4% EM), bezsenność dotycząca kontynuowania snu (5,4% PM, 2,7% EM), bezsenność dotycząca zakończenia snu (3% PM, 0,9% EM), zatrzymanie moczu (5,9% PM, 1,2% EM), zaburzenia erekcji (20,9% PM, 8,9% EM), zaburzenia ejakulacji (6,1% PM, 2,2% EM), nadmierne pocenie się (14,8% PM, 6,8% EM), uczucie zimna w kończynach (3% PM, 0,5% EM).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania atomoksetyny. Przypadki te nie zakończyły się zgonem. Najczęstszymi objawami towarzyszącymi ostremu i przewlekłemu przedawkowaniu były: objawy żołądkowo-jelitowe, senność, zawroty głowy, drżenie i nietypowe zachowanie. Zgłaszano również pobudzenie i nadmierną aktywność.

Obserwowano też objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o łagodnym lub umiarkowanym pobudzeniu układu współczulnego (np. tachykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie źrenic, suchość w jamie ustnej). Zgłaszano także świąd i wysypkę. Większość objawów miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W niektórych przypadkach przedawkowania atomoksetyny, zgłaszano napady drgawek i bardzo rzadko wydłużenie odstępu QT. Zgłaszano również przypadki ostrego jednoczesnego przedawkowania atomoksetyny i przynajmniej jednego innego leku, zakończone zgonem pacjenta.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania atomoksetyny.

Postępowanie

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W okresie 1 godziny po przyjęciu leku przez pacjenta można ograniczyć wchłanianie, stosując węgiel aktywny. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Pacjent powinien znajdować się pod obserwacją przez co najmniej 6 godzin. Atomoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, by po przedawkowaniu dializa była skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki psychoanaleptyczne, ośrodkowo działające sympatykomimetyki, kod ATC: N06BA09.

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych transporterów czy receptorów neuroprzekazników. Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-desmetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna ma takie samo działanie jak atomoksetyna, jako inhibitor nośnika noradrenaliny, lecz w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną hamującą aktywność wobec przENOŚNIKA serotoniny. Jednakże wpływ na ten transporter jest prawdopodobnie minimalny, ponieważ większość 4-hydroksyatomoksetyny jest dalej metabolizowana i jej stężenie w osoczu jest znacznie mniejsze (odpowiada 1% stężenia atomoksetyny u osób intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6). N-desmetyloatomoksetyna ma znacznie mniejszą aktywność farmakologiczną niż atomoksetyna. W stanie równowagi N-desmetyloatomoksetyna występuje w osoczu w mniejszych stężeniach u osób intensywnie metabolizujących oraz w stężeniach porównywalnych do leku macierzystego u osób wolno metabolizujących.

Atomoksetyna nie jest środkiem psychostymulującym ani pochodną amfetaminy. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, dotyczącym możliwości nadużywania leku u dorosłych, porównującym działanie atomoksetyny i placebo, atomoksetyna nie była związana z wzorcem odpowiedzi, który sugerowałby właściwości stymulujące lub euforyzujące.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież

Atomoksetynę oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 5000 dzieci i młodzieży z ADHD. Skuteczność atomoksetyny w leczeniu ADHD określono wstępnie w sześciu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwających od sześciu do dziewięciu tygodni. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ADHD oceniano poprzez porównanie średniej zmiany od punktu wyjściowego do końcowego dla pacjentów przyjmujących atomoksetynę i pacjentów przyjmujących placebo. W każdym z tych sześciu badań, atomoksetyna była istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo pod względem łagodzenia objawów ADHD.

Ponadto, wykazano skuteczność atomoksetyny w leczeniu podtrzymującym w rocznym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem ponad 400 dzieci i nastolatków, prowadzonym głównie w Europie (około 3 miesiące leczenia – badanie otwarte, następnie 9 miesięcy leczenia podtrzymującego kontrolowanego placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby). Nawrót choroby po roku wystąpił u 18,7% i 31,4% pacjentów (odpowiednio atomoksetyna i placebo). Po roku leczenia atomoksetyną, u pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie atomoksetyny przez 6 kolejnych miesięcy, rzadziej obserwowano nawrót lub częściowy nawrót objawów w porównaniu z pacjentami, którzy przerywali przyjmowanie aktywnego leku i otrzymywali placebo (odpowiednio 2% i 12%). U dzieci i młodzieży należy wykonywać okresową ocenę korzyści leczenia podczas długotrwałej terapii.

Atomoksetyna była skuteczna zarówno w pojedynczej dawce dobowej jak i w dawce podzielonej podawanej rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Atomoksetyna podawana raz na dobę wywoływała istotnie statystycznie większą redukcję objawów ADHD w porównaniu z placebo, w ocenie nauczycieli i rodziców.

Badania z aktywnym komparatorem

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, 6-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, oceniającym czy atomoksetyna nie jest mniej skuteczna od standardowej terapii metylofenidatem o przedłużonym uwalnianiu, stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi dla komparatora w porównaniu z atomoksetyną. Odsetek pacjentów, u których zgodnie z przyjętą klasyfikacją uzyskano odpowiedź wynosił 23,5% (w grupie placebo), 44,6% (w grupie stosującej atomoksetynę) i 56,4% (w grupie stosującej metylofenidat). Wykazano statystyczną przewagę atomoksetyny i komparatora nad placebo, oraz statystyczną przewagę metylofenidatu nad atomoksetyną ($p=0,016$). Jednak w badaniu tym wykluczono pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź po zastosowaniu leków stymulujących.

Populacja osób dorosłych

Przeprowadzono badania atomoksetyny z udziałem ponad 4800 osób dorosłych spełniających diagnostyczne kryteria ADHD według DSM-IV. Wykazano krótkoterminową skuteczność atomoksetyny w leczeniu osób dorosłych w sześciu randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, które trwały od dziesięciu do szesnastu tygodni. Przedmiotowe i podmiotowe objawy ADHD oceniano, porównując średnią zmianę stwierdzoną u pacjentów leczonych atomoksetyną i u pacjentów przyjmujących placebo od punktu wyjściowego do punktu końcowego. W każdym z tych sześciu badań wykazano statystycznie istotną przewagę atomoksetyny nad placebo w odniesieniu do łagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów ADHD (Tabela X). W porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo u pacjentów leczonych atomoksetyną w punkcie końcowym odnotowano statystycznie istotnie większą poprawę wyników w skali ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) we wszystkich 6 badaniach krótkoterminowych, a także statystycznie istotnie większą poprawę funkcjonowania związanego z ADHD we wszystkich 3 badaniach krótkoterminowych, w których ten parametr był oceniany (Tabela X). Skuteczność długoterminową potwierdzono w 2 trwających sześć miesięcy badaniach kontrolowanych placebo, ale nie wykazano jej w trzecim badaniu (Tabela X).

Tabela X Średnia zmiana parametrów określających skuteczność w badaniach kontrolowanych placebo

		Zmiana od punktu wyjściowego u pacjentów z wykonanym co najmniej jednym pomiarem od punktu wyjściowego (LOCF)						
			CAARS-Inv: SV lub AISRS^a		CGI-S		AAQoL	
Badanie	Leczenie	N	Średnia zmiana	Wartość p	Średnia zmiana	Wartość p	Średnia zmiana	Wartość p
Badania krótkoterminowe								
LYAA	ATX	133	-9.5	0.006	-0.8	0.011	-	-
	PBO	134	-6.0		-0.4			
LYAO	ATX	124	-10.5	0.002	-0.9	0.002	-	-
	PBO	124	-6.7		-0.5			
LYBY	ATX	72	-13.6	0.007	-1.0	0.048	-	-
	PBO	75	-8.3		-0.7			
LYDQ	ATX	171	-8.7	<0.001	-0.8	0.022	14.9	0.030
	PBO	158	-5.6		-0.6		11.1	
LYDZ	ATX	192	-10.7	<0.001	-1.1	<0.001	15.8	0.005
	PBO	198	-7.2		-0.7		11.0	

LYEE	ATX	191	-14.3	<0.001	-1.3	<0.001	12.83	<0.001
	PBO	195	-8.8		-0.8		8.20	
Badania długoterminowe								
LYBV	ATX	185	-11.6	0.412	-1.0	0.173	13.90	0.045
	PBO	109	-11.5		-0.9		11.18	
LYCU	ATX	214	-13.2	0.005	-1.2	0.001	13.14	0.004
	PBO	216	-10.2		-0.9		8.62	
LYCW	ATX	113	-14.3	<0.001	-1.2	<0.001	-	-
	PBO	120	-8.3		-0.7			

Skróty: AAQoL (ang. *Adult ADHD Quality of Life Total Score*) = całościowa skala oceny jakości życia u dorosłych z ADHD; AISRS (ang. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score*) = całościowa skala oceny objawów ADHD u dorosłych według badacza; ATX = atomoksetyna; CAARS-Inv:SV (ang. *Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score*) = skala Connersa dotycząca oceny ADHD u dorosłych według badacza, całościowa skala oceny objawów ADHD w wersji przesiewowej; CGI-S (ang. *Clinical Global Impression of Severity*) = skala ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby; LOCF (ang. *last observation carried forward*) = metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji; PBO = placebo a skala objawów ADHD;

wyniki pokazane dla badania LYBY dotyczą AISRS; wyniki dla wszystkich innych dotyczą CAARS-Inv:SV.

Wyniki analiz czułości metodą ekstrapolacji obserwacji wyjściowej u pacjentów, u których nie wykonano żadnych pomiarów po punkcie wyjściowym (to znaczy u wszystkich leczonych pacjentów), odpowiadały wynikom przedstawionym w Tabeli X.

W analizach odpowiedzi znaczącej klinicznie przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych definicji „*a priori*” i „*post hoc*” we wszystkich 6 badaniach krótkoterminowych i w obydwu zakończonych pomyślnie badaniach długoterminowych u pacjentów leczonych atomoksetyną wskaźniki odpowiedzi były zawsze statystycznie istotnie wyższe niż u pacjentów przyjmujących placebo (Tabela Y).

Tabela Y Liczba (n) i odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi w zbiorczych danych dotyczących badań kontrolowanych placebo

Grupa Leczenie	Odpowiedź definiowana jako poprawa o co najmniej 1 punkt w skali CGI-S			Odpowiedź definiowana jako poprawa o 40% w skali CAARS-Inv:SV w punkcie końcowym		
	N	n (%)	Wartość P	N	n (%)	Wartość P
Łączne wyniki badań krótkoterminowych^a						
ATX	640	401 (62.7%)	<0.001	841	347 (41.3%)	<0.001
PBO	652	283 (43.4%)		851	215 (25.3%)	
Łączne wyniki badań długoterminowych^a						
ATX	758	482 (63.6%)	<0.001	663	292 (44.0%)	<0.001
PBO	611	301 (49.3%)		557	175 (31.4%)	

^aobejmuje wszystkie badania z Tabeli X z wyjątkiem:

- Analizy krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CGI-S, która nie obejmuje 2 badań z udziałem pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami (LYBY, LYDQ);
- Analizy krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CAARS, która nie obejmuje 1 badania, w którym nie stosowano skali CAARS (LYBY).

W dwóch spośród wspomnianych badań krótkoterminowych badano pacjentów z ADHD i współistniejącą chorobą alkoholową lub społecznymi zaburzeniami lękowymi (fobią społeczną) i w obydwu uzyskano złagodzenie objawów ADHD. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze współistniejącym nadużywaniem alkoholu, nie stwierdzono żadnych różnic między atomoksetyną a

placebo pod względem wpływu na zachowania związane ze spożywaniem alkoholu. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi, leczenie atomoksetyną nie spowodowało nasilenia współistniejącego lęku.

Skuteczność atomoksetyny w odniesieniu do utrzymywania się odpowiedzi w postaci złagodzenia objawów wykazano w badaniu, w którym po wstępnym 24-tygodniowym okresie aktywnego leczenia pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi znaczącej klinicznie (zdefiniowanej jako poprawę wyników zarówno w skali CAARS-Inv:SV, jak i w skali CGI-S) randomizowano do grup przyjmujących przez dalszych 6 miesięcy atomoksetynę lub placebo metodą podwójnie ślepej próby. Na zakończenie 6-miesięcznego okresu leczenia większy odsetek pacjentów leczonych atomoksetyną niż pacjentów przyjmujących placebo spełnił kryteria utrzymywania się odpowiedzi znaczącej klinicznie (64,3 % w porównaniu z 50,0 %; $p=0,001$). Na podstawie mniejszej średniej zmiany wyniku uzyskanego w całościowej skali oceny jakości życia u dorosłych z ADHD (ang. *Adult ADHD Quality of Life*, AAQoL) w odstępie 3 miesięcy ($p=0,003$) i 6 miesięcy ($p=0,002$) wykazano, że u pacjentów leczonych atomoksetyną stan prawidłowego funkcjonowania utrzymuje się statystycznie istotnie dłużej niż u pacjentów przyjmujących placebo.

Analiza odstępu QT/QTc

Dokładna analiza odstępu QT/QTc przeprowadzona u zdrowych dorosłych osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 przyjmujących atomoksetynę w dawkach do 60 mg dwa razy na dobę wykazała, że po osiągnięciu przewidywanego maksymalnego stężenia, wpływ atomoksetyny na długość odstępu QTc nie różnił się znacząco od wpływu placebo. Po osiągnięciu zwiększonego stężenia atomoksetyny zaobserwowano niewielkie wydłużenie odstępu QTc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci i młodzieży jest podobna jak u dorosłych. Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 roku lat nie została zbadana.

Badania farmakokinetyczne wykazały biorównoważność atomoksetyny w postaci kapsułek i roztworu doustnego.

Wchłanianie

Atomoksetyna jest szybko i niemal całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym i osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po około 1 lub 2 godzinach po podaniu leku. Bezwzględna dostępność biologiczna atomoksetyny po podaniu doustnym wynosiła od 63% do 94%, w zależności od zmienności osobniczej w umiarkowanym metabolizmie pierwszego przejścia. Atomoksetyna może być podawana niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Atomoksetyna jest dystrybuowana w całym organizmie oraz w znacznym stopniu (98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminą.

Metabolizm

Atomoksetyna ulega biotransformacji głównie za pośrednictwem ścieżki enzymatycznej cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby, u których aktywność tej ścieżki enzymatycznej jest zmniejszona (osoby wolno metabolizujące), stanowią około 7% populacji rasy kaukaskiej. U tych osób stężenie atomoksetyny w osoczu jest większe niż u osób, u których ścieżka enzymatyczna wykazuje prawidłową aktywność (osoby intensywnie metabolizujące). U osób wolno metabolizujących pole pod krzywą AUC atomoksetyny jest około 10 razy większe, a stężenie maksymalne w stanie równowagi ($C_{ss, max}$) około 5 razy większe niż u osób intensywnie metabolizujących. Głównym metabolitem oksydacyjnym jest 4-hydroksyatomoksetyna, która ulega szybkiej glukuronizacji. 4-hydroksyatomoksetyna wykazuje taką samą moc jak atomoksetyna, lecz występuje w osoczu w znacznie mniejszych stężeniach. Chociaż 4-hydroksyatomoksetyna powstaje głównie przy udziale enzymów CYP2D6, u osób, u których enzymy CYP2D6 są nieaktywne, 4-hydroksyatomoksetyna może powstawać w wyniku aktywności innych enzymów cytochromu P450, lecz w wolniejszym tempie. W dawkach leczniczych atomoksetyna nie działa hamująco ani pobudzająco na CYP2D6.

Enzymy cytochromu P450: atomoksetyna nie powoduje istotnego klinicznie hamowania ani indukcji enzymów cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 i CYP2C9.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atomoksetyny po podaniu doustnym wynosi 3,6 godziny u osób intensywnie metabolizujących oraz 21 godzin u osób wolno metabolizujących. Atomoksetyna jest wydalana głównie w postaci *O*-glukuronianu 4-hydroksyatomoksetyny, przede wszystkim w moczu.

Liniowość/nieliniowość:

Farmakokinetyka atomoksetyny jest liniowa w zakresie dawek badanych zarówno u osób intensywnie, jak i wolno metabolizujących.

Populacje szczególne

Zaburzenie czynności wątroby powoduje zmniejszenie klirensu atomoksetyny, zwiększenie ekspozycji na atomoksetynę [dwukrotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby i czterokrotne zwiększenie AUC w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby] oraz wydłużenie okresu półtrwania leku macierzystego w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych o tym samym genotypie, który warunkuje intensywną aktywność enzymu CYP2D6. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) należy dostosować dawkę początkową i dawkę docelową leku (patrz punkt 4.2).

Średnie stężenie atomoksetyny w osoczu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek było na ogół większe niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, na co wskazuje zwiększenie wartości C_{max} (różnica 7%) i $AUC_{0-\infty}$ (różnica około 65%). Różnice pomiędzy tymi dwiema grupami skorygowane pod względem masy ciała uległy zmniejszeniu. Farmakokinetyka atomoksetyny i jej metabolitów u osób z krańcową niewydolnością nerek wykazała, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne bezpieczeństwa, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności czy rozmnażania i rozwoju.

Ze względu na zmniejszenie dawki spowodowane odpowiedzią kliniczną (lub nasiloną odpowiedzią farmakologiczną) zwierząt na lek oraz różnice w metabolizmie u różnych gatunków, maksymalne tolerowane dawki leku stosowane u zwierząt w badaniach nieklinicznych, powodowały zbliżoną lub nieznacznie większą ekspozycję na atomoksetynę jak u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 stosujących lek w maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

Przeprowadzono badanie na młodych szczurach w celu określenia wpływu atomoksetyny na wzrost oraz rozwój neurobehawioralny i płciowy. Zaobserwowano nieznaczne opóźnienia w rozwoju drożności pochwy (wszystkie dawki) oraz oddzielania się napletka (dawki ≥ 10 mg/kg mc. na dobę), a także nieznaczne zmniejszenie masy najądrza i liczby plemników (dawki ≥ 10 mg/kg mc. na dobę). Nie odnotowano jednak żadnego wpływu na płodność ani zdolność do rozmnażania się. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

Ciężarnym królikom podawano atomoksetynę przez zgłębnik w dawkach do 100 mg/kg na dobę przez cały okres organogenezy. Po zastosowaniu tej dawki, w jednym z trzech badań zaobserwowano zmniejszenie liczby żywych płodów, wzrost wczesnej resorpcji, nieznaczne zwiększenie częstości występowania atypowego pochodzenia tętnicy szyjnej oraz brak tętnicy podobojczykowej. Działania te zaobserwowano po stosowaniu dawek wywołujących nieznaczną toksyczność wobec matki. Występowanie tych działań znajduje się w granicach dotychczas odnotowanych wartości kontrolnych. Dawka, która nie wywoływała tych działań, wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę. Pole pod krzywą (AUC) niezwiązanej atomoksetyny u królików, którym podawano lek w dawce 100 mg/kg mc. na dobę było

odpowiednio około 3,3 razy większe (osobnicy intensywnie metabolizujący z udziałem CYP2D6) oraz 0,4 razy większe (osobnicy wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6) niż u ludzi, u których stosowano maksymalną dawkę dobową 1,4 mg/kg mc. na dobę. Wyniki jednego z trzech badań przeprowadzonych na królikach nie są jednoznaczne i ich znaczenie dla człowieka nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Symetykon emulsja (30%)

Wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko dla 18 mg)
Indygotyna (E 132) (tylko dla 25 mg i 40 mg)
Żelatyna
Woda oczyszczona

Korpus:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Sodu laurylosiarczan
Indygotyna (E 132) (tylko dla 40 mg)
Żelatyna
Woda oczyszczona

Tusz do druku:

Szelak (E 904)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Auroxetyn jest dostępny w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, pakowanych w tekturowe pudełka.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg – 25125
18 mg – 25126
25 mg – 25127
40 mg - 25128

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-02-15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2020-08-20