

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atomoksetyna Medice, 10 mg, tabletki powlekane
Atomoksetyna Medice, 18 mg, tabletki powlekane
Atomoksetyna Medice, 25 mg, tabletki powlekane
Atomoksetyna Medice, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atomoksetyna Medice, 10 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletkę zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 10 mg atomoksetyny.

Atomoksetyna Medice, 18 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletkę zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 18 mg atomoksetyny.

Atomoksetyna Medice, 25 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletkę zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg atomoksetyny.

Atomoksetyna Medice, 40 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletkę zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 40 mg atomoksetyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Atomoksetyna Medice 10 mg tabletki powlekane: białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie, wielkości około 14,1 mm x 6,1 mm

Atomoksetyna Medice 18 mg tabletki powlekane: białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „18” po jednej stronie, wielkości około 14,1 mm x 6,1 mm

Atomoksetyna Medice 25 mg tabletki powlekane: białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „25” po jednej stronie, wielkości około 10,4 mm x 4,5 mm

Atomoksetyna Medice 40 mg tabletki powlekane: białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „40” po jednej stronie, wielkości około 10,4 mm x 4,5 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Atomoksetyna Medice 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, psychiatra dzieci i młodzieży lub psychiatra. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją DSM lub z wytycznymi zawartymi w ICD.

U osób dorosłych należy potwierdzić utrzymywanie się objawów ADHD, które występowały jeszcze w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez osobę postronną. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Atomoksetyna Medice, 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 minimum umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej strefach życia społecznego [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, nieznaczące objawy neurologiczne i nieprawidłowe wyniki badania EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie.

Nie u każdego pacjenta z tym zespołem objawów wskazane jest 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 Atomoksetyna Medice można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów, u których nie nastąpi odpowiednia odpowiedź kliniczna (brak tolerancji leku [np. nudności lub senność] lub nieskuteczność) podczas przyjmowania produktu Atomoksetyna Medice w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych: rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Jeśli dawka dobową jest podzielona na dwie dawki należy pamiętać, że można użyć tylko całych tabletek. Tabletki nie mogą być dzielone lub zgniatane i muszą być połykane w całości.

Dzieci i młodzież:

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

Stosowanie produktu Atomoksetyna Medice 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 wypadku 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 Atomoksetyna Medice 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 wypadku 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 Atomoksetyna Medice 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 podtrzymująca 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 dotyczące bezpiecznego stosowania produktu:

Przygotowanie 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 Atomoksetyna Medice nie musi być nieograniczony. Należy ponownie przeprowadzić ocenę konieczności dalszego leczenia po upływie 1 roku, zwłaszcza gdy u pacjenta uzyskano trwałą i zadowalającą odpowiedź.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby:

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

Niewydolność nerek:

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ekspozycja ustrojowa na atomoksetynę była większa niż u osób zdrowych (o około 65 %), lecz różnica nie występowała po przeliczeniu dawki na mg na kilogram masy ciała pacjenta. Produkt Atomoksetyna Medice 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).

Około 7% osób rasy białej 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 punkt 4.8 i punkt 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 stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Atomoksetyna Medice u dzieci poniżej 6 lat. Z tego powodu nie należy stosować produktu Atomoksetyna Medice u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt Atomoksetyna Medice można podawać niezależnie od posiłków.

Tabletki nie są przeznaczone do dzielenia. Atomoksetyna podrażnia oczy. W przypadku kontaktu z okiem, należy je natychmiast spłukać je wodą i udać się po pomoc medyczną. Ręce i inne potencjalnie zanieczyszczone powierzchnie należy umyć tak szybko jak to możliwe.

4.3 Przeciwwskazania

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

Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”- 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). Do ciężkich zaburzeń naczyń mózgowych może należeć tętniak lub udar mózgu.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości guzem chromochłonnym nadnerczy (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”- 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. Długotrwałe 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 szczegółową ocenę chorób w wywiadzie oraz wykonać badania w celu wykrycia potencjalnych chorób układu krążenia. Jeżeli wstępna ocena wykaże możliwość występowania choroby, należy przeprowadzić dalsze specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Zaleca się wykonywanie pomiaru oraz zapisu 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 „Przeciwwskazania”- Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia naczyń mózgowych). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których współistniejące stany chorobowe mogłyby się nasilić w wyniku 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 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 przyjmowanie 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, objawiającego 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 produktu Atomoksetyna Medice. 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, u których nie stwierdzono psychozy ani manii. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć rolę sprawczą atomoksetyny i ewentualne odstawienie leku. Nie można wykluczyć, że produkt Atomoksetyna Medice 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 produktem Atomoksetyna Medice niż w grupie, której podawano placebo. W trakcie badań klinicznych chwiejność emocjonalną obserwowano częściej u dzieci leczonych produktem Atomoksetyna Medice 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 drgawkowe

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania atomoksetyny u pacjentów, u których występowały napady

drgawkowe. Jeżeli u pacjenta wystąpi napad drgawek lub zwiększenie częstości napadów drgawek o nieustalanej przyczynie, należy rozważyć przerwanie stosowania atomoksetyny.

Wzrost i rozwój

Podczas stosowania atomoksetyny u dzieci i młodzieży należy kontrolować wzrost i rozwój. 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:

Produktu Atomoksetyna Medice nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu w tej grupie wiekowej.

Inne wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 wychwytu 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 agonistów beta₂) w nebulizacji lub ogólnoustrojowo, ponieważ może to 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 tętno i ciśnienie krwi. Efekt ten był najbardziej zaznaczony na początku jednoczesnego stosowania salbutamolu i atomoksetyny, ale po 8 godzinach stan powracał do punktu wyjściowego. Jednakże w innym 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 wtedy, 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, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, cyzapryd), leków zaburzających równowagę elektrolitową (takich jak leki moczopędne z grupy tiazydów) i inhibitorów enzymu CYP2D6, ryzyko wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć.

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny - SSRI, leki neuroleptyczne, fenotiazyny 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 wiązаныmi 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 ludzkiego. Ze względu na brak 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. Produkt Atomoksetyna Medice 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. Po początkowym zmniejszeniu przyrostu masy ciała i wzrostu, w trakcie długotrwałej terapii pacjenci leczeni atomoksetyną osiąkali zwykle średnią masę ciała i wzrost przewidywany względem wartości wyjściowych w badanej grupie.

Nudności, wymioty i senność² mogą wystąpić u, odpowiednio, 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 ≤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 ($\geq 1/1000$ 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*, psychozy (w tym omamy)*	
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				Trudności z oddawaniem moczu, 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)	Astenia	
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 nadbrzusza.

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 punkt 4.5.

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6 (PM):

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 (PM) i były istotnie statystycznie u nich częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 (EM): zmniejszenie łaknienia (odpowiednio, 24,1% PM, 17,0% EM); bezsenność ogółem (w tym bezsenność, bezsenność dotycząca kontynuowania i zapoczątkowania snu; 14,9% PM, 9,7% EM); depresja ogółem (w tym depresja, epizody dużej depresji, objawy depresyjne, nastroj depresyjny i zaburzenia nastroju; 6,5% PM, 4,1% EM); zmniejszenie masy ciała (7,3% PM, 4,4% EM); zaparcie (6,8% PM, 4,3% EM); drżenie (4,5% PM, 0,9% EM); uspokojenie polekowe (3,9% PM, 2,1% EM); starcie naskórka (3,9% PM, 1,7% EM); moczenie mimowolne (3% PM, 1,2% EM); zapalenie spojówek (2,5% PM, 1,2% EM); omdlenie (2,5% PM, 0,7% EM); wczesne budzenie się (2,3% PM, 0,8% EM); rozszerzenie źrenic (2,0% PM, 0,6% EM). Działania niepożądane, które nie spełniły powyższych kryteriów, lecz są istotne: zaburzenia lękowe uogólnione (0,8% u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6, 0,1% u pacjentów intensywnie 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 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 ($\geq 5\%$) było 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

Określenie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko $1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność ²	Pobudzenie*, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, depresja, obniżenie nastroju*, lęk	Zachowania samobójcze*, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna*, niepokój ruchowy, tiki*	Psychozy (w tym omamy)*
Zaburzenia układu nerwowego:	Ból głowy	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezja, senność (w tym uspokojenie polekowe), drżenie	Omdlenie, migrena, niedoczulica*	Napady drgawkowe**
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, tachykardia	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 gazów, 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			Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne lub trudne oddawanie moczu, częstomocz, trudności z oddawaniem moczu, 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		Oslabienie, zmęczenie, letarg, dreszcze, wrażenie roztrzęsienia, drażliwość, pragnienie.	Uczucie zimna, ból w klatce piersiowej (patrz 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 w nadbrzuszu.

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 naczynioruchowy.

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6 (PM)

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 (PM) i były istotnie statystycznie u nich częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 (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

Departament Monitorowania Niepożądanych

Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki przedawkowania atomoksetyny w monoterapii po podaniu dawek pojedynczych lub wielokrotnych. 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 przedawkowania po podaniu pojedynczej dawki 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 działanie farmakodynamiczne

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 nośników neuroprzekaźników, czy receptorów neuroprzekaźników.

Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-desmetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna tak samo jak atomoksetyna, działa jako inhibitor nośnika noradrenaliny, lecz w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną hamującą aktywność wobec nośnika serotoniny. Jednakże, wpływ na ten nośnik jest prawdopodobnie minimalny, ponieważ w większości 4-hydroksyatomoksetyna 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 występuje ona 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.

Skuteczności 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 u 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, zgodnie z oceną nauczycieli i rodziców.

Badania z lekiem porównawczym z substancją czynną

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 leku porównawczego 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 leku porównawczego 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 wykonaniem 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			

-	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
Badania długoterminowe								
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	-	-

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 PBO	640 652	401 (62,7%) 283 (43,4%)	<0,001	841 851	347 (41,3%) 215 (25,3%)	<0,001

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: Analiza krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CGI-S nie obejmuje 2 badań z udziałem pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami (LYBY, LYDQ); Analiza krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CAARS 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) po 3 miesiącach ($p=0,003$) i 6 miesiącach ($p=0,002$) 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 sześciu lat nie została zbadana.

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 szlaku enzymatycznego cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby, u których aktywność tego szlaku enzymatycznego jest zmniejszona (osoby wolno metabolizujące), stanowią około 7% populacji rasy białej. U tych osób

stężenie atomoksetyny w osoczu jest większe niż u osób, u których szlak enzymatyczny 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 aktywność jak atomoksetyna, lecz występuje w osoczu w znacznie mniejszych stężeniach. Chociaż 4-hydroksyatomoksetyna powstaje głównie w wyniku aktywności 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.

Specjalne populacje pacjentów: 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 Childa-Pugha) należy dostosować dawkę początkową i dawkę docelową leku (patrz punkt 4.2).

Średnie stężenie atomoksetyny w osoczu u pacjentów ze schyłkową 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 po skorygowaniu pod względem masy ciała są mniejsze. Farmakokinetyka atomoksetyny i jej metabolitów u osób ze schyłkową niewydolnością nerek wykazała, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. 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 u 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

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia fosforan
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 4000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

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

Atomoksetyna Medice, 10 mg, 18 mg, 25 mg lub 40 mg, tabletki powlekane są pakowane w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Dostępne wielkości opakowań 7, 14, 28, 35, 49, 56 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Niemcy
Tel.: +49 (0) 2371 937-0
Faks: +49 (0) 2371 937-106
E-mail: info@medice.de

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atomoksetyna Medice 10 mg tabletki powlekane: 25508
Atomoksetyna Medice 18 mg tabletki powlekane: 25509
Atomoksetyna Medice 25 mg tabletki powlekane: 25510
Atomoksetyna Medice 40 mg tabletki powlekane: 25511

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22/09/2023