

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Konaten, 10 mg, kapsułki, twarde

Konaten, 18 mg, kapsułki, twarde

Konaten, 25 mg, kapsułki, twarde

Konaten, 40 mg, kapsułki, twarde

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Konaten, 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.

Konaten, 18 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 18 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.

Konaten, 25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.

Konaten, 40 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg atomoksetyny w postaci atomoksetyny chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka, twarda

Konaten, 10 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), matowe białe wieczko z czarnym nadrukiem „10” oraz matowy biały korpus z czarnym nadrukiem „mg”.

Konaten, 18 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), matowe głęboko nasycone żółte wieczko z czarnym nadrukiem „18” oraz matowy biały korpus z czarnym nadrukiem „mg”.

Konaten, 25 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), matowe niebieskie wieczko z czarnym nadrukiem „25” oraz matowy biały korpus z czarnym nadrukiem „mg”.

Konaten, 40 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), matowe niebieskie wieczko z czarnym nadrukiem „40” oraz matowy niebieski korpus z czarnym nadrukiem „mg”.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Konaten jest wskazany w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - 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 postawić zgodnie z aktualną klasyfikacją zaburzeń psychicznych (DSM) lub wytycznymi zawartymi w międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD).

U osób dorosłych należy potwierdzić utrzymywanie się objawów ADHD, które występowały w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez osobę postronną i nie należy rozpoczynać stosowania produktu Konaten, jeśli 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 strefach życia społecznego (na przykład funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i (lub) w pracy), i które wpływają na kilka aspektów życia danej osoby.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu:

Pełen program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne. Celem programu jest stabilizacja pacjentów z zespołem zachowań, do których mogą należeć objawy, takie jak długotrwałe trudności w utrzymaniu koncentracji 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 każdego pacjenta z tym zespołem objawów wskazane jest leczenie farmakologiczne. Decyzję o zastosowaniu produktu należy podjąć po bardzo szczegółowej ocenie stopnia nasilenia objawów i zaburzeń, biorąc pod uwagę wiek pacjenta i utrzymywanie się objawów.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Produkt leczniczy Konaten można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów, u których nie wystąpi oczekiwana odpowiedź kliniczna (brak tolerancji na lek [np. nudności lub senność] lub brak skuteczności) podczas stosowania produktu leczniczego Konaten w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych dwa razy na dobę: rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem.

*Dzieci i młodzież:*

#### Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała do 70 kg:

Stosowanie produktu leczniczego Konaten należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Dawkę początkową należy utrzymać co najmniej przez 7 dni, zanim zwiększy się ją w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi około 1,2 mg/kg mc. na dobę (w zależności od masy ciała pacjenta oraz dostępnej mocy atomoksetyny). Nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści po zastosowaniu 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. U niektórych pacjentów może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym.

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

Stosowanie produktu leczniczego Konaten należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Dawkę początkową należy utrzymać co najmniej przez 7 dni, zanim zwiększy się ją w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 80 mg. Nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści po zastosowaniu 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 leczniczego Konaten należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Dawkę początkową należy utrzymać co najmniej przez 7 dni, zanim zwiększy się ją w zależności od 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 oraz 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).

##### *Monitorowanie stanu zdrowia w trakcie leczenia:*

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. U dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. U dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia (patrz punkt 4.4).

##### *Przerwanie leczenia:*

Podczas badań nie opisano wyraźnych objawów odstawienia. Jeśli wystąpią istotne działania niepożądane, można natychmiast przerwać stosowanie atomoksetyny; w innych przypadkach można stopniowo zmniejszać dawkę w odpowiednim czasie.

Czas leczenia produktem leczniczym Konaten nie musi być nieograniczony. Po roku leczenia należy przeprowadzić ponowną ocenę konieczności dalszego leczenia, zwłaszcza gdy u pacjenta uzyskano trwałą i zadowalającą odpowiedź.

#### Szczególne populacje

##### *Niewydolność wątroby:*

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) początkowe i docelowe dawki należy zmniejszyć 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 niewydolnością nerek ekspozycja ustrojowa na atomoksetynę była większa niż u osób zdrowych (o około 65%), ale różnica nie występowała po przeliczeniu dawki na mg na kilogram masy ciała pacjenta. Dlatego produkt leczniczy Konaten może być stosowny u pacjentów z ADHD oraz schyłkową niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek o mniejszym nasileniu, zgodnie z ogólnie zalecanym schematem dawkowania. Atomoksetyna może zwiększyć nadciśnienie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Około 7% osób rasy kaukaskiej ma genotyp, który warunkuje zmniejszoną 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 zmniejszoną aktywność enzymu CYP2D6, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki.

##### *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 atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego produktu leczniczego Konaten nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Konaten można podawać niezależnie od posiłków.

Kapsułek nie należy otwierać ani wysypywać zawartości kapsułek czy podawać w inny sposób (patrz punkt 4.4).

### **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 w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia atomoksetyną.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, ponieważ w badaniach klinicznych atomoksetyna zwiększała częstość występowania rozszerzenia źrenic.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń krwionośnych w mózgu (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu krążenia). Do ciężkich zaburzeń sercowo-naczyniowych mogą należeć ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycza zarostowa tętnic, dławica piersiowa, hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca i kanałopatie (zaburzenia spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych). Do ciężkich zaburzeń naczyń krwionośnych w mózgu mogą należeć tętniak lub udar mózgu.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zespół serotoninowy

Zgłaszano przypadki występowania zespołu serotoninowego po zastosowaniu atomoksetyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym [np. inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI), selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), innymi lekami należącymi do grupy SNRI, tryptanami, opioidami i trójpierścieniowymi i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi]. Jeśli stosowanie atomoksetyny jednocześnie z produktem leczniczym o działaniu serotoninergicznym jest uzasadnione, ważne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego. Objawy te mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

#### Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych atomoksetyną zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą 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 ślełą 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 monitorować, 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 dotyczącymi budowy, którzy stosowali atomoksetynę w zalecanych dawkach, zgłaszano przypadki nagłej śmierci. Niektóre poważne wady serca dotyczące budowy same w sobie zwiększają ryzyko nagłej śmierci, dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi wadami serca dotyczącymi budowy atomoksetynę można stosować tylko z zachowaniem ostrożności i po konsultacji z kardiologiem.

#### Wpływ na układ krążenia

Atomoksetyna może wpływać na rytm serca i ciśnienie tętnicze krwi.

U większości pacjentów przyjmujących atomoksetynę występuje niewielkie przyspieszenie rytmu serca (średnio <10 uderzeń/min) i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi (średnio <5 mmHg) (patrz punkt 4.8).

Jednak zbiorcze dane z kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia ADHD pokazują, że u około 8-12% dzieci i młodzieży oraz 6-10% dorosłych występują bardziej nasilone zmiany rytmu serca (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 młodzieży oraz 27-32% dorosłych, u których podczas leczenia atomoksetyną stwierdzono takie zmiany ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca, zmiany 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 oraz wykonać badania w celu wykrycia chorób układu krążenia. Jeśli wstępna ocena wykazała występowanie takich chorób w wywiadzie lub wskazuje na chorobę, 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, aby wykryć istotny klinicznie wzrost tych parametrów. U dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. U dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń krwionośnych w mózgu (patrz punkt 4.3 - Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia naczyń krwionośnych w mózgu). Należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów, u których w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub tętna mogą nasilić się współistniejące stany chorobowe, takie jak nadciśnienie, częstoskurcz, choroby sercowo-naczyniowe układu krążenia lub choroby naczyń krwionośnych w mózgu.

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 jakimikolwiek chorobami, które mogą predysponować do niedociśnienia krwi, lub u pacjentów z chorobami związanymi z ryzykiem wystąpienia nagłych zmian rytmu serca lub ciśnienia krwi.

#### Wpływ na naczynia krwionośne w mózgu

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

### Wpływ na wątrobę

Bardzo rzadko otrzymywano zgłoszenia spontaniczne dotyczące uszkodzenia wątroby, objawiające się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny z żółtaczką. Bardzo rzadko zgłaszano także ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. U pacjentów z żółtaczką lub wynikami badań laboratoryjnych wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Konaten i nie należy ponownie rozpoczynać tego leczenia.

### Objawy psychiatryczne i maniakalne

Podczas stosowania atomoksetyny w zalecanych dawkach mogą wystąpić zaburzenia psychiatryczne lub maniakalne, np. halucynacje, urojenia, mania lub stan pobudzenia, u pacjentów, u których nie stwierdzono w wywiadzie psychozy ani manii. Jeśli wystąpią takie objawy, należy ocenić związek przyczynowy ze stosowaniem atomoksetyny i rozważyć odstawienie leku. Nie można wykluczyć, że produkt leczniczy Konaten powoduje zaostrzenie już występujących zaburzeń psychiatrycznych 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 monitorować, czy nie występują u nich lub nie nasiliły się agresywne zachowania, wrogość lub chwiejność emocjonalna.

Zgłaszano ciężkie przypadki dotyczące dzieci i młodzieży, włącznie ze zgłoszeniami napaści fizycznej lub stosowania gróźb i myśli o krzywdzeniu innych. Rodzinom i opiekunom dzieci i młodzieży leczonych atomoksetyną należy doradzić, aby w razie zauważenia istotnych zmian nastroju lub wzorców zachowań, szczególnie po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki, niezwłocznie powiadomili o tym przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Lekarze powinni ocenić konieczność modyfikacji dawki lub przerwania leczenia u pacjentów, u których odnotowano zmiany zachowania.

### Możliwe reakcje alergiczne

U pacjentów przyjmujących atomoksetynę niezbyt nieczęsto 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. Jeśli u któregośkolwiek 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. Należy monitorować pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe leczenie oraz rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia u dzieci i młodzieży, u których wzrost lub zwiększanie masy ciała nie jest właściwe.

Dane kliniczne nie wykazują szkodliwego wpływu atomoksetyny na funkcje poznawcze i dojrzewanie płciowe. Jednak dane dotyczące długotrwałego stosowania są ograniczone. Z tego względu należy uważnie monitorować pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe leczenie.

### 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. W dwóch kontrolowanych

badaniach (jedno przeprowadzono z udziałem dzieci i młodzieży, drugie z udziałem pacjentów dorosłych) nie obserwowano nasilenia stanów lękowych u pacjentów z ADHD i ze współistniejącymi stanami lękowymi, otrzymujących atomoksetynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

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

Pacjentów z ADHD leczonych atomoksetyną należy monitorować, czy nie pojawiły się u nich lub nie nasiliły objawy lękowe, obniżony nastrój i depresja lub tiki.

#### Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:

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

#### Inne zastosowania terapeutyczne

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wpływ innych leków na atomoksetynę:

IMAO: Nie należy stosować atomoksetyny 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 na lek i tolerancję, aby stwierdzić, czy nie jest konieczna modyfikacja dawki.

U pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i silnych inhibitorów enzymów cytochromu P450, innych niż CYP2D6, ponieważ ryzyko istotnie klinicznego wzrostu ekspozycji na atomoksetynę w warunkach *in vivo* nie jest znane.

Salbutamol (lub inni agoniści receptora beta-2)

Należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów przyjmujących duże dawki salbutamolu (lub innych beta-2 agonistów) w nebulizacji lub ogólnoustrojowo, ponieważ może to nasilać działanie 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 rytm serca i ciśnienie tętnicze krwi. Wzrost był największy na początku jednoczesnego stosowania salbutamolu i atomoksetyny, ale po 8 godzinach wartości powracały do stanu wyjściowego. Jednak, w innym badaniu, z udziałem zdrowych dorosłych osób rasy żółtej, intensywnie metabolizujących atomoksetynę, krótkotrwałe jednoczesne stosowanie atomoksetyny (80 mg raz na dobę przez 5 dni) nie zwiększało wpływu standardowej dawki salbutamolu podawanego w inhalacji (200 µg) na ciśnienie tętnicze krwi oraz rytm serca. Analogicznie, zastosowanie kilku inhalacji salbutamolem (800 µg) nie zmieniło rytmu serca bez względu na to, czy podawano jednocześnie atomoksetynę, czy nie.

Należy dokładnie monitorować rytm serca i ciśnienie tętnicze krwi podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i salbutamolu (lub innego agonisty receptora beta-2). W razie istotnego zwiększenia rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi może być konieczna modyfikacja dawek tych leków.

Podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT (takich jak leki neuroleptyczne, przeciwartymiczne grupy IA i III, moksyflokscyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, cyzapryd), leków powodujących zaburzenie równowagi elektrolitowej (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 wychwyty zwrotnego serotoniny - SSRI, leki neuroleptyczne, pochodne fenotiazyny lub butyrofenon, meflochina, chlorochina, bupropion lub tramadol) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, należy zachować ostrożność podczas przerywania jednoczesnego leczenia benzodiazepinami ze względu na możliwość wystąpienia napadów drgawek po odstawieniu.

#### Leki przeciwnadciśnieniowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Ze względu na to, że atomoksetyna może zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia, może wystąpić zwiększanie ciśnienia tętniczego krwi. Należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, a w razie znaczących zmian jego wartości, należy przeprowadzić ocenę leczenia atomoksetyną lub lekami przeciwnadciśnieniowymi.

#### Substancje i leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i leków zwiększających ciśnienie krwi (takich jak salbutamol), ze względu na możliwość nasilonego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi. Należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, a w razie znaczących zmian jego wartości, przeprowadzić ocenę leczenia atomoksetyną lub produktami leczniczymi zwiększającymi ciśnienie krwi.

#### *Leki wpływające na układ noradrenergiczny:*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i produktów leczniczych wpływających na układ noradrenergiczny, ze względu na możliwe addytywne lub synergistyczne działanie farmakologiczne. Przykładami mogą być leki 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 zastosowaniem atomoksetyny i innych leków silnie wiążących się z białkami, dotyczące wypierania z miejsc wiązania w stężeniach terapeutycznych. 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.

#### *Leki serotoninerгіczne:*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania atomoksetyny w skojarzeniu z serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi, selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), opioidami takimi, jak tramadol oraz z czteropierścieniowymi lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego, który jest stanem mogącym zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).



## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazywały na ogół bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu lub noworodka, 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 niepożądany wpływ lub brak wpływu atomoksetyny na ciążę i (lub) karmienie piersią. Nie należy stosować atomoksetyny w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają ryzyko dla płodu.

### Karmienie piersią

Atomoksetyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy atomoksetyna przenika do mleka kobiecego. 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. Atomoksetyna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W porównaniu z placebo, stosowanie atomoksetyny częściej wiązało się z wystąpieniem zmęczenia, senności i zawrotów głowy u dzieci i osób dorosłych. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń do czasu, aż będą pewni, 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 brzucha<sup>1</sup> i zmniejszenie łaknienia. Działania te zgłaszano odpowiednio u 19%, 18% i 16% pacjentów, jednak rzadko były one powodem przerwania leczenia atomoksetyną (częstość rezygnacji z leczenia 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 spowolnienie przyrostu masy ciała i wzrostu. Po początkowym zmniejszeniu przyrostu masy ciała i wzrostu, w trakcie długotrwałej terapii pacjenci leczeni atomoksetyną osiągaliby zwykle przewidywaną średnią masę ciała i wzrost względem wartości wyjściowych w badanej grupie.

Nudności, wymioty i senność<sup>2</sup> mogą wystąpić u około 10% do 11% pacjentów, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia. Jednak zdarzenia te były najczęściej łagodne lub umiarkowane, przemijające i zwykle nie powodowały przerwania leczenia (częstość przerwania leczenia  $\leq 0,5\%$ ).

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 atomoksetynę zgłaszano niedociśnienie ortostatyczne (0,2%) oraz omdlenia (0,8%). Należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z jakąkolwiek chorobą, która predysponuje do niedociśnienia tętniczego.

Poniższą tabelę z działaniami niepożądanymi przygotowano na podstawie zgłoszeń oraz wyników badań laboratoryjnych uzyskanych podczas badań klinicznych, jak i 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	anoreksja (utrata łaknienia)			
Zaburzenia psychiczne		drażliwość, wahania nastroju, bezsenność <sup>3</sup> , pobudzenie*, lęk, depresja i obniżony nastrój*, tiki*	zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna* psychozy (w tym omamy)*		Bruksizm
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, senność <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup> , wymioty, nudności	zaparcia, niestrawność			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*	nieprawidłowe/podwyższone wyniki badań wątrobowych, żółtaczka, 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	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Częstość Nieznana
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 <sup>4</sup> , zwiększenie tętna <sup>4</sup>	zmniejszenie masy ciała			

<sup>1</sup> w tym także ból w górnej części jamy brzusznej, dyskomfort żołądka, brzucha i nadbrzusza.

<sup>2</sup> w tym również uspokojenie polekowe.

<sup>3</sup> w tym bezsenność dotycząca rozpoczynania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się).

<sup>4</sup> wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi na podstawie pomiarów parametrów życiowych.

\* patrz punkt 4.4

\*\* patrz punkt 4.4 i 4.5.

#### Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6 (ang. PM – *poor metabolisers*)

Następujące działania niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 i były istotnie statystycznie częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 (ang. EM – *extensive metabolisers*): zmniejszenie łaknienia (24,1% u PM, 17,0% u EM); bezsenność ogółem (w tym bezsenność dotycząca kontynuowania i rozpoczynania snu; 14,9% u PM, 9,7% u EM); depresja ogółem (w tym depresja, epizody dużej depresji, objawy depresyjne, nastrój depresyjny i zaburzenia nastroju, 6,5% u PM, 4,1% u EM), zmniejszenie masy ciała (7,3% u PM, 4,4% u EM), zaparcie (6,8% u PM, 4,3% u EM); drżenie (4,5% u PM, 0,9% u EM); uspokojenie polekowe (3,9% u PM, 2,1% u EM); starcie naskórka (3,9% u PM, 1,7% u EM); moczzenie mimowolne (3% u PM, 1,2% u EM); zapalenie spojówek (2,5% u PM, 1,2% u EM); omdlenie (2,5% u PM, 0,7% u EM); wczesne budzenie się (2,3% u PM, 0,8% u EM); rozszerzenie źrenic (2,0% u PM, 0,6% u EM). Następujące działania niepożądane nie spełniły powyższych kryteriów, lecz są istotne: zaburzenia lękowe uogólnione (0,8% u PM, 0,1% u EM). Dodatkowo, w badaniach klinicznych trwających do dziesięciu tygodni, zmniejszenie masy ciała było większe u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 (średnia 0,6 kg u EM i 1,1 kg u PM).

#### Dorośli:

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W czasie badań klinicznych dotyczących ADHD u dorosłych, działania niepożądane występujące z największą częstością podczas stosowania atomoksetyny dotyczyły następujących narządów i układów: układ żołądkowo-jelitowy, układ nerwowy i zaburzenia psychiczne. Najczęściej zgłaszanymi działaniami 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 z działaniami niepożądanymi przygotowano na podstawie zgłoszeń oraz wyników badań laboratoryjnych uzyskanych podczas 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	zmniejszenie łaknienia			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	bezsenność <sup>2</sup>	pobudzenie*, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, depresja, obniżenie nastroju*, lęk	zachowania samobójcze*, agresja, wrogość i chwiejność emocjonalna*, niepokój ruchowy, tiki*	psychozy (w tym omamy)*
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezja, senność (w tym uspokojenie polekowe), drżenie	omdlenie, migrena, niedoczulica*	napady drgawek**
<b>Zaburzenia oka</b>			niewyraźne widzenie	
<b>Zaburzenia serca</b>		kołatanie serca, częstoskurcz	wydłużenie odstępu QT**	
<b>Zaburzenia naczyńiowe</b>		zaczerwienienie, uderzenia gorąca	uczucie zimna w kończynach	zespół Raynauda
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			duszność (patrz punkt 4.4)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	suchość w jamie ustnej, nudności	ból brzucha <sup>1</sup> , zaparcia, niestrawność, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty		

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				nieprawidłowe/podwyższone wyniki badań wątrobowych, żółtaczką, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka	reakcje alergiczne <sup>4</sup> , świąd, pokrzywka	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			kurcze mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		bolesne lub trudne oddawanie moczu, częstomocz, uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu	nagłe parcie na mocz	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		bolesne miesiączkowanie, zaburzenia wytrysku, zaburzenie erekcji, zapalenie gruczołu krokowego, ból narządów płciowych u mężczyzn	brak wytrysku, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia orgazmu	priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		osłabienie, zmęczenie, letarg, dreszcze, wrażenie roztrzęsienia, drażliwość, pragnienie	uczucie zimna, ból w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4)	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi <sup>3</sup> , zwiększenie tętna <sup>3</sup>	zmniejszenie masy ciała		

<sup>1</sup> w tym także ból w górnej części jamy brzusznej, dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy nadbrzusza.

<sup>2</sup> w tym także bezsenność dotycząca rozpoczynania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się).

<sup>3</sup> wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi na podstawie pomiarów parametrów życiowych.

<sup>4</sup> w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

\* patrz punkt 4.4

\*\* patrz punkt 4.4 i 4.5.

#### Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6 (ang. PM – poor metabolisers)

Następujące działania 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 CYP2D6 (ang. EM – extensive metabolisers): niewyraźne widzenie (3,9% u PM, 1,3% u EM), suchość w jamie ustnej (34,5% u PM, 17,4% u EM), zaparcia (11,3% u PM, 6,7% u EM), uczucie roztrzęsienia (4,9% u PM, 1,9% u EM), zmniejszenie łaknienia (23,2% u PM, 14,7% u EM), drżenie (5,4% u PM, 1,2% u EM), bezsenność (19,2% u PM, 11,3% u EM), zaburzenia snu (6,9% u PM, 3,4% u EM), bezsenność dotycząca kontynuowania snu (5,4% u PM, 2,7% u EM), bezsenność dotycząca zakończenia snu (3% u PM, 0,9% u EM), zatrzymanie moczu (5,9% u PM, 1,2% u EM), zaburzenia erekcji (20,9% u PM, 8,9% u EM), zaburzenia ejakulacji (6,1% u PM, 2,2% u EM), nadmierne pocenie się (14,8% u PM, 6,8% u EM), uczucie zimna w kończynach (3% u PM, 0,5% u 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, 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 po podaniu dawek pojedynczych lub wielokrotnych, które nie zakończyły się zgonem. Najczęściej zgłaszane objawy przedawkowania atomoksetyny po podaniu dawek pojedynczych lub wielokrotnych to 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 też świąd i wysypkę. Większość objawów miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W niektórych przypadkach przedawkowania atomoksetyny zgłaszano występowanie napadów drgawkowych i, bardzo rzadko, wydłużenia odstępu QT oraz zespołu serotoninowego. Zgłaszano również zakończone zgonem przypadki przedawkowania po podaniu pojedynczej dawki atomoksetyny i przynajmniej jednego innego leku.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania atomoksetyny.

#### Postępowanie

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W okresie 1 godziny po przyjęciu leku można ograniczyć jego wchłanianie, stosując węgiel aktywny. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz zastosowanie leczenia objawowego i wspomagającego. Pacjenta należy monitorować przez co najmniej 6 godzin. W związku z tym, że atomoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczna po przedawkowaniu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, sympatykomimetyki działające ośrodkowo  
kod ATC: N06BA09.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że jej mechanizm działania nie wpływa bezpośrednio na transporter serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych transporterów czy receptorów neuroprzebieżników. Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-demetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna, tak samo jak atomoksetyna, działa jako inhibitor transportera noradrenaliny, lecz, w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną hamującą aktywność na transporter serotoniny. Wpływ na ten transporter jest jednak prawdopodobnie niewielki, ponieważ większość 4-hydroksyatomoksetyny jest dalej metabolizowana i jej stężenie w osoczu jest znacznie mniejsze (1% stężenia atomoksetyny u osób intensywnie metabolizujących i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób wolno metabolizujących). N-demetyloatomoksetyna 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 związku macierzystego u osób wolno metabolizujących.

Atomoksetyna nie jest lekiem psychostymulującym ani pochodną amfetaminy. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, dotyczącym możliwości nadużywania leku u dorosłych, porównano działanie atomoksetyny i placebo. Atomoksetyna nie była zgodna z wzorcem odpowiedzi, który wskazywałby na właściwości pobudzające lub wywołujące euforię.

#### 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 krótkookresowym 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 w łagodzeniu objawów ADHD.

Ponadto, skuteczność atomoksetyny w leczeniu podtrzymującym łagodzenie objawów wykazano w rocznym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem ponad 400 dzieci i młodzieży, prowadzonym głównie w Europie (około 3 miesiące leczenia krótkookresowego – 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 w grupie atomoksetyny 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.

Wykazano skuteczność atomoksetyny zarówno w pojedynczej dawce dobowej jak i w dawce podzielonej podawanej rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Atomoksetyna podawana raz na dobę wykazała istotnie statystycznie większe łagodzenie objawów ADHD w porównaniu z placebo, zgodnie z oceną nauczycieli i rodziców.

#### *Badania z aktywnym komparatorem*

W randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, prowadzonym przez 6 tygodni w grupach równoległych, 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 w porównaniu do placebo, oraz statystyczną przewagę metylofenidatu w porównaniu do atomoksetyny ( $p=0,016$ ). 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 skuteczność atomoksetyny w leczeniu osób dorosłych w sześciu krótkookresowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, które trwały od dziesięciu do szesnastu tygodni. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ADHD oceniano, porównując średnią zmianę od punktu wyjściowego do punktu końcowego badania u pacjentów leczonych atomoksetyną i u pacjentów przyjmujących placebo. W każdym z tych sześciu badań wykazano, że atomoksetyna statystycznie istotnie bardziej zmniejsza przedmiotowe i podmiotowe objawy ADHD niż placebo (Tabela X). U pacjentów leczonych atomoksetyną w punkcie końcowym badania wykazano statystycznie istotnie większą poprawę wyników w skali ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S), w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, we wszystkich 6 badaniach krótkookresowych, a także statystycznie istotnie większą poprawę funkcjonowania związanego z ADHD we wszystkich 3 badaniach krótkookresowych, w których ten parametr był oceniany (Tabela X). Skuteczność potwierdzono w 2 długookresowych, 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**

Badanie		Leczenie		Zmiana od punktu wyjściowego u pacjentów z wykonanym co najmniej jednym pomiarem od punktu wyjściowego (LOCF)						
				N	CAARS-Inv:SV lub AISRS <sup>a</sup>		CGI-S		AAQoL	
					Średnia zmiana	Wartość p	Średnia zmiana	Wartość p	Średnia zmiana	Wartość p
Badania krótkookresowe										
LYAA	ATX PBO	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-		
		134	-6,0		-0,4					
LYAO	ATX PBO	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-		
		124	-6,7		-0,5					
LYBY	ATX PBO	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-		
		75	-8,3		-0,7					
LYDQ	ATX PBO	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030		
		158	-5,6		-0,6		11,1			



LYDZ	ATX PBO	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
		198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX PBO	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
		195	-8,8		-0,8		8,20	
Badania długookresowe								
LYBV	ATX PBO	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
		109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX PBO	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
		216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX PBO	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
		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.

<sup>a</sup> 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 od punktu wyjściowego (np. u wszystkich leczonych pacjentów), były zgodne z wynikami przedstawionymi w Tabeli X.

W analizach odpowiedzi znaczącej klinicznie przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych definicji „a priori” i „post hoc” we wszystkich 6 badaniach krótkookresowych i w obydwu zakończonych pomyślnie badaniach długookresowych, u pacjentów leczonych atomoksetyną współczynniki 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 krótkookresowych <sup>a</sup>							
	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 długookresowych <sup>a</sup>							
	ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
	PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

<sup>a</sup>w tym wszystkie badania z Tabeli X z wyjątkiem: Analiza krótkookresowa odpowiedzi z wykorzystaniem skali CGI-S nie obejmuje 2 badań z udziałem pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami (LYBY, LYDQ); Analiza krótkookresowa odpowiedzi z wykorzystaniem skali CAARS nie obejmuje 1 badania, w którym nie stosowano skali CAARS (LYBY).

W dwóch badaniach krótkookresowych badano pacjentów z ADHD i współistniejącą chorobą alkoholową lub społecznymi zaburzeniami lękowymi (fobią społeczną) i w obydwu uzyskano złagodzenie objawów ADHD. W badaniu z udziałem pacjentów ze współistniejącym nadużywaniem alkoholu, nie stwierdzono żadnych różnic między działaniem atomoksetyny i placebo na zachowania związane ze spożywaniem alkoholu. W badaniu z udziałem pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi, leczenie atomoksetyną nie nasiliło współistniejącego lęku.

Skuteczność atomoksetyny w leczeniu podtrzymującym złagodzenie objawów wykazano w badaniu, w którym po wstępnym 24-tygodniowym okresie aktywnego leczenia pacjentów spełniających kryteria znaczącej klinicznie odpowiedzi (zdefiniowanej jako poprawa wyników zarówno w skali CAARS-Inv:SV, jak i w skali CGI-S) randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grup przyjmujących przez dalsze 6 miesięcy atomoksetynę lub placebo. Po zakończeniu 6-miesięcznego okresu leczenia większy odsetek pacjentów leczonych atomoksetyną niż pacjentów przyjmujących placebo spełnił kryteria utrzymywania się znaczącej klinicznie odpowiedzi (64,3% w porównaniu do 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 po 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. Zaobserwowano niewielkie wydłużenie odstępu QTc po zwiększeniu stężenia atomoksetyny.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne atomoksetyny u dzieci i młodzieży są podobne jak u dorosłych.

Nie określono właściwości farmakokinetycznych atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 roku lat.

*Wchłanianie:* Atomoksetyna wchłania się szybko i niemal całkowicie po podaniu doustnym i osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) po około 1 lub 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna dostępność biologiczna atomoksetyny po podaniu doustnym wynosiła od 63% do 94%, w zależności od zmienności osobniczej w umiarkowanym metabolizmie pierwszego przejścia. Atomoksetynę można podawać 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 kaukaskiej. 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 oksydacji jest 4-hydroksyatomoksetyna, która ulega szybkiej glukuronidacji. 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 pobudzania 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 moczu w postaci *O*-glukuronianu 4-hydroksyatomoksetyny.

*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 związku 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 (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%). Po skorygowaniu wartości pod względem masy ciała różnice pomiędzy tymi dwiema grupami są mniejsze. Właściwości farmakokinetyczne atomoksetyny i jej metabolitów u osób ze schyłkową niewydolnością nerek wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki (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 zmniejszone dawki wynikające z odpowiedzi klinicznej (lub nasilonej odpowiedzi farmakologicznej) zwierząt na lek oraz różnic w metabolizmie u różnych gatunków, maksymalne tolerowane dawki stosowane u zwierząt w badaniach nieklinicznych powodowały ekspozycję na atomoksetynę podobną lub nieznacznie większą niż u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki 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 (po zastosowaniu wszystkich dawek) oraz oddzielania się napletka (po zastosowaniu dawki  $\geq 10$  mg/kg mc. na dobę), a także nieznaczne zmniejszenie masy najądrza i liczby plemników (po zastosowaniu dawki  $\geq 10$  mg/kg mc. na dobę), jednak nie odnotowano 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 mc. na dobę przez cały okres organogenezy. Po zastosowaniu tej dawki, w jednym z trzech badań zaobserwowano zmniejszenie liczby żywych płodów, zwiększenie wczesnej resorpcji, nieznaczne zwiększenie częstości występowania nietypowego pochodzenia tętnicy szyjnej oraz brak tętnicy podobojczykowej. Działania te zaobserwowano po stosowaniu dawek wywołujących nieзначną toksyczność u matki. Częstość występowania tych działań mieści się w granicach dotychczas odnotowanych wartości kontrolnych. Dawka, która nie wywoływała tych działań, wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę. U królików ekspozycja (wyrażona jako pole pod krzywą (AUC)) na niezwiązaną atomoksetynę, po zastosowaniu dawki 100 mg/kg mc. na dobę, była odpowiednio około 3,3 razy większa (intensywny metabolizm z udziałem CYP2D6) oraz 0,4 razy większa (wolny metabolizm z udziałem CYP2D6) niż u ludzi, u których zastosowano 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**

#### Skład kapsułki:

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Dimetykon 350

#### Oślonka kapsułki:

*Konaten, 10 mg, kapsułki twarde*  
Żelatyna  
Sodu laurylosiarczan  
Tytanu dwutlenek (E 171)

*Konaten, 18 mg, kapsułki twarde*  
Żelatyna  
Sodu laurylosiarczan  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

*Konaten, 25 mg, kapsułki twarde*  
Żelatyna  
Sodu laurylosiarczan  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Indygotyna (E 132)

*Konaten, 40 mg, kapsułki twarde*  
Żelatyna  
Sodu laurylosiarczan  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Indygotyna (E 132)

#### Tusz do nadruku (czarny)

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Glikol propylenowy

### **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**

Przezroczyste blistry z folii PVC/PE/PCTFE/Aluminium lub z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

*Dostępne wielkości opakowań:*

Konaten, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg: 7, 28, 30 lub 56 kapsulek w pudełku tekturowym.

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**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert Str. 23  
40764 Langenfeld  
Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Konaten, 10 mg:	25070
Konaten, 18 mg:	25071
Konaten, 25 mg:	25072
Konaten, 40 mg:	25073

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.01.2019

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.04.2023

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.10.2024