

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atomoxetine Actavis 10 mg
Atomoxetine Actavis 18 mg
Atomoxetine Actavis 25 mg
Atomoxetine Actavis 40 mg
Atomoxetine Actavis 60 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje hydrochlorid atomoxetínu zodpovedajúci 10 mg atomoxetínu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje hydrochlorid atomoxetínu zodpovedajúci 18 mg atomoxetínu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje hydrochlorid atomoxetínu zodpovedajúci 25 mg atomoxetínu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje hydrochlorid atomoxetínu zodpovedajúci 40 mg atomoxetínu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje hydrochlorid atomoxetínu zodpovedajúci 60 mg atomoxetínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Atomoxetine Actavis 10 mg kapsuly: nepriehľadná biela tvrdá kapsula, veľkosť 4 (14,3 mm x 5,31 mm), označená čiernym atramentom "A910".

Atomoxetine Actavis 18 mg kapsuly: tvrdá kapsula s nepriehľadným zlatým vrchnákom a nepriehľadným bielym telom, veľkosť 3 (15,9 mm x 5,82 mm), označená čiernym atramentom "A918".

Atomoxetine Actavis 25 mg kapsuly: tvrdá kapsula s nepriehľadným modrým vrchnákom a nepriehľadným bielym telom, veľkosť 3 (15,9 mm x 5,82 mm), označená čiernym atramentom "A925".

Atomoxetine Actavis 40 mg kapsuly: nepriehľadná modrá tvrdá kapsula, veľkosť 2 (18,0 mm x 6,35 mm), označená čiernym atramentom "A940".

Atomoxetine Actavis 60 mg kapsuly: tvrdá kapsula s nepriehľadným modrým vrchnákom a nepriehľadným zlatým telom, veľkosť 2 (18,0 mm x 6,35 mm), označená čiernym atramentom "A960".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atomoxetine Actavis je určený na liečbu hyperkinetickej poruchy (poruchy pozornosti s hyperaktivitou – ADHD, Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder) u detí vo veku 6 rokov a starších, u dospelých a dospievajúcich ako súčasť komplexného liečebného programu. Liečbu musí začať odborník na liečbu ADHD, ako napríklad pediater, detský psychiater alebo psychiater. Diagnóza má byť stanovená v súlade s aktuálnymi kritériami DSM alebo odporúčaniami medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH.

U dospelých sa musí potvrdiť prítomnosť symptómov ADHD, ktoré boli prítomné už v detstve. Je vhodné potvrdenie treťou stranou a Atomoxetine Actavis sa nemá začať podávať, ak je potvrdenie príznakov ADHD z detstva neisté. Diagnostika nemôže byť založená výhradne na základe prítomnosti jedného alebo niekoľkých symptómov ADHD. Na základe klinického zhodnotenia majú mať pacienti ADHD aspoň strednej závažnosti prejavujúce sa funkčným narušením aspoň strednej intenzity vo 2 alebo viacerých oblastiach (napr. sociálne, akademické a/alebo profesijné fungovanie), ktoré ovplyvňuje viaceré aspekty života jednotlivca.

Doplňujúce informácie pre bezpečné používanie tohto lieku:

Komplexný liečebný program typicky zahŕňa psychologické, edukačné a sociálne opatrenia a je zameraný na stabilizáciu pacienta s behaviorálnym syndrómom, ktorý je charakterizovaný symptómami ako dlhodobá anamnéza krátkeho udržania pozornosti, roztržitosť, emočná labilita, impulzivita, stredne závažná až závažná hyperaktivita, drobné neurologické prejavy a abnormálne EEG. Schopnosť učiť sa môže, ale nemusí byť postihnutá.

Farmakologická liečba nie je indikovaná u všetkých pacientov s týmto syndrómom a rozhodnutie o používaní lieku musí byť založené na starostlivom zhodnotení závažnosti symptómov pacienta a ich zhoršenia vo vzťahu k veku pacienta a pretrvávaniu symptómov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie u pediatrickej populácie s telesnou hmotnosťou do 70 kg

Liečba Atomoxetinom Actavis sa má začať celkovou dennou dávkou približne 0,5 mg/kg. Počiatočná dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je približne 1,2 mg/kg/deň (v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta a dostupných síl atomoxetínu). U dávok prevyšujúcich 1,2 mg/kg/deň sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Bezpečnosť jednorazovej dávky prevyšujúcej 1,8 mg/kg/deň a celkovej dennej dávky prevyšujúcej 1,8 mg/kg sa systematicky nehodnotila. V niektorých prípadoch môže byť vhodné v liečbe pokračovať do dospelosti.

Dávkovanie u pediatrickej populácie, ktorej telesná hmotnosť presahuje 70 kg

Liečba Atomoxetinom Actavis sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Počiatočná dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je 80 mg. U dávok vyšších ako 80 mg sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazovej dávky nad 120 mg a celkovej dennej dávky väčšej ako 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Dávkovanie u dospelých

Liečba Atomoxetinom Actavis sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Počiatočná dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia denná dávka je 80 mg až 100 mg. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazových dávok nad 120 mg a celkových denných dávok nad 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Doplňujúce informácie pre bezpečné používanie tohto lieku

Vyšetrenie pred liečbou

Pred predpísaním lieku, je potrebné dôkladne poznať anamnézu a vykonať a zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta, vrátane krvného tlaku a srdcovej frekvencie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pretrvávajúce monitorovanie

Kardiovaskulárny stav pacienta sa má pravidelne monitorovať a krvný tlak a srdcová frekvencia sa má zaznamenávať po každej úprave dávky a potom minimálne každých 6 mesiacov. U pediatrických

pacientov sa odporúča zaznamenávanie hodnôt do percentilového grafu. U dospelých sa majú dodržiavať aktuálne odporúčané liečebné postupy pre hypertenziu (pozri časť 4.4).

Ukončenie liečby

Počas klinického skúšania neboli opísané žiadne výrazné príznaky z vysadenia. V prípade významných nežiaducich účinkov môže byť atomoxetín vysadený náhle; inak sa má liek vysadzovať postupne počas vhodného časového obdobia.

Liečba Atomoxetinom Actavis nemusí byť časovo neobmedzená. Ak pacienti pokračujú v liečbe atomoxetínom dlhšie ako 1 rok, má sa uskutočniť opakované hodnotenie potreby liečby, hlavne ak sa u pacienta dosiahla stabilná a uspokojivá odpoveď.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) majú byť počiatočné i cieľové dávky znížené na 50 % zvyčajnej dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) majú byť počiatočné i cieľové dávky znížené na 25 % zvyčajnej dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Osoby v konečnom štádiu ochorenia obličiek mali vyššiu systémovú expozíciu atomoxetínu ako zdraví jedinci (nárast približne o 65 %), avšak po korekcii expozície na dávku v mg/kg sa medzi nimi nezaznamenal žiaden rozdiel. Atomoxetine Actavis možno teda podávať pacientom s ADHD v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ako aj s miernejšími stupňami poruchami funkcie obličiek, podľa zvyčajného režimu dávkovania. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek môže atomoxetín zhoršovať hypertenziu (pozri časť 5.2).

Približne 7 % belochov má genotyp zodpovedajúci nefunkčnému enzýmu CYP2D6 (tzv. pomalí metabolizéri CYP2D6). Pacienti s týmto genotypom sú exponovaní atomoxetínu niekoľkonásobne viac v porovnaní s pacientmi s funkčným enzýmom. Pomalí metabolizéri majú preto vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov (pozri časti 4.8 a 5.2). U pacientov s genotypom pomalého metabolizéra je preto vhodné zvážiť nižšiu počiatočnú dávku a pomalšiu titráciu.

Starší pacienti

Použitie atomoxetínu sa u pacientov starších ako 65 rokov systematicky neskúmalo.

Deti mladšie ako šesť rokov

Bezpečnosť a účinnosť Atomoxetínu Actavis u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené. Preto sa Atomoxetine Actavis nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Atomoxetine Actavis sa podáva v jednej dennej dávke ráno s jedlom alebo bez jedla. U pacientov, ktorí pri užívaní Atomoxetínu Actavis v jednorazovej dennej dávke nedosiahli uspokojujúcu klinickú odpoveď (znášanosť [napr. nauzea alebo somnolencia] alebo účinnosť), môže byť užitočné rozdelenie tejto dávky do dvoch rovnakých dávok užívaných dvakrát denne, ráno a neskoro popoludní alebo podvečer.

Kapsuly sa nemajú otvárať a obsah vo vnútri kapsúl sa nemá vyberať a užívať iným spôsobom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atomoxetín sa nemá užívať v kombinácii s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO). Atomoxetín sa nemá užívať minimálne dva týždne po prerušení liečby s IMAO. Liečba s IMAO sa nemá začať skôr ako dva týždne po vysadení atomoxetínu.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom s glaukómom s úzkym uhlom, pretože v klinických štúdiách sa podávanie atomoxetínu spájalo so zvýšeným výskytom mydriázy.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom so závažnou kardiovaskulárnou alebo cerebrovaskulárnou poruchou (pozri časť 4.4). Závažné kardiovaskulárne poruchy môžu zahŕňať ťažkú hypertenziu, srdcové zlyhanie, arteriálne okluzívne ochorenie, angínu pectoris, hemodynamicky významnú vrodenú srdcovú chybu, kardiomyopatiu, infarkt myokardu, potenciálne život ohrozujúce arytmie a kanálopatie (poruchy spôsobené dysfunkciou iónových kanálov). Závažná cerebrovaskulárna porucha môže zahŕňať cerebrálnu aneurizmu alebo mŕtvicu.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom s feochromocytómom alebo s anamnézou feochromocytómu (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Suicidálne správanie

U pacientov liečených atomoxetínom bolo hlásené suicidálne správanie (suicidálne pokusy a suicidálne myšlienky). V dvojito zaslepených klinických štúdiách sa suicidálne správanie vyskytovalo menej často, ale častejšie sa pozorovalo u detí a mladistvých liečených atomoxetínom v porovnaní s tými, čo boli liečení placebom, kde sa taký prípad neobjavil. U dospelých nebol v dvojito zaslepených klinických štúdiách rozdiel vo frekvencii výskytu suicidálneho správania medzi atomoxetínom a placebom. Pacienti liečení na ADHD majú byť starostlivo pozorovaní, najmä čo sa týka prítomnosti alebo zhoršenia suicidálneho správania.

Náhla smrť a už existujúce srdcové abnormality

Náhla smrť bola hlásená u pacientov so štrukturálnymi srdcovými abnormalitami, ktorí užívali atomoxetín vo zvyčajných dávkach. Hoci niektoré závažné štrukturálne abnormality samotné nesú zvýšené riziko náhlej smrti, atomoxetín môžu pacienti so známou štrukturálnou srdcovou abnormalitou užívať len so zvýšenou opatnosťou a po konzultácii s kardiológom.

Kardiovaskulárne účinky

Atomoxetín môže ovplyvňovať srdcovú frekvenciu a krvný tlak. U väčšiny pacientov užívajúcich atomoxetín sa vyskytuje mierny nárast srdcovej frekvencie (v priemere < 10 pulzov za minútu) a/alebo zvýšenie krvného tlaku (v priemere < 5 mm Hg) (pozri časť 4.8).

Avšak spoločné údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdií s ADHD ukazujú, že približne 8 – 12 % detí a dospelajúcich a 6 - 10 % dospelých vykazovalo významnejšie zmeny srdcovej frekvencie (20 a viac úderov za minútu) a krvného tlaku (15 – 20 mm Hg alebo viac). Analýza týchto údajov z klinických štúdií ukázala, že približne u 15 – 26 % detí a dospelajúcich a 27 – 32 % dospelých, ktorí vykazovali také zmeny krvného tlaku a srdcovej frekvencie počas liečby atomoxetínom, boli tieto nárasty nepretržité alebo progresívne. Dlhodobé nepretržité zmeny krvného tlaku môžu teoreticky prispievať k takým klinickým následkom, ako je hypertrofia myokardu.

Na základe týchto výsledkov, u pacientov, u ktorých sa zvažuje liečba atomoxetínom, je potrebné poznať podrobnú anamnézu a vykonať vstupné vyšetrenie, aby bolo možné posúdiť prítomnosť srdcových ochorení a zabezpečiť špeciálne kardiologické zhodnotenie, ak počiatočné nálezy naznačujú predchádzajúce alebo súčasné ochorenie.

Odporúča sa merať krvný tlak a srdcovú frekvenciu a hodnoty zaznamenať pred začatím liečby, počas nej, po každej úprave dávky a potom minimálne každých 6 mesiacov, aby sa odhalil prípadný klinicky významný nárast. U pediatrických pacientov sa odporúča zaznamenávanie hodnôt do percentilového grafu. U dospelých sa majú dodržiavať súčasné odporúčané liečebné postupy pre hypertenziu.

Atomoxetín sa nemá používať u pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi poruchami (pozri časť 4.3). Atomoxetín sa má používať s opatnosťou u pacientov, u ktorých sa základný zdravotný stav môže zhoršiť zvýšením krvného tlaku a srdcovej frekvencie, napríklad pacienti s hypertenziou, tachykardiou či kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi chorobami.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby atomoxetínom objavia symptómy, ako sú palpitácie, námahová bolesť na hrudi, nevysvetliteľná synkopa, dyspnoe alebo iné symptómy svedčiacie o srdcovom ochorení, sa majú podrobiť okamžitému špecializovanému kardiologickému vyšetreniu.

Navyše u pacientov s vrodeným alebo získaným dlhým QT intervalom alebo s predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze sa musí atomoxetín podávať opatrne (pozri časti 4.5 a 4.8).

Keďže sa zaznamenali tiež prípady ortostatickej hypotenzie, atomoxetín sa má používať so zvýšenou opatnosťou pri stavoch, ktoré môžu predisponovať pacienta k hypotenzii, alebo v stavoch spojených s náhlou zmenou srdcového rytmu či náhlymi zmenami krvného tlaku.

Cerebrovaskulárne účinky

Pacienti s ďalšími rizikovými faktormi pre cerebrovaskulárne stavy (ako sú anamnéza kardiovaskulárneho ochorenia, paralelne užívané lieky zvyšujúce krvný tlak) sa majú po začatí liečby atomoxetínom pri každej návšteve vyšetriť, či sa u nich neobjavili takéto neurologické prejavy a symptómy.

Účinky na pečeň

Veľmi zriedkavo bola spontánne hlásená porucha funkcie pečene, ktorá sa prejavila zvýšením hepatálnych enzýmov a bilirubínu so žltackou. Takisto veľmi zriedkavo bola hlásená ťažká porucha funkcie pečene vrátane zlyhania pečene. Liečba Atomoxetínom Actavis sa má prerušiť a nemá sa opätovne začať u pacientov so žltackou alebo laboratórne preukázanou poruchou funkcie pečene.

Psychotické alebo manické symptómy

Psychotické alebo manické symptómy objavujúce sa počas liečby, ako sú napríklad halucinácie, bludné myslenie, mánia alebo agitácia u pacientov bez predošlej anamnézy psychických porúch alebo mánie, môžu byť spôsobené užívaním bežných dávok atomoxetínu. Ak sa takéto symptómy objavia, treba brať na zreteľ možnosť, že je to zapríčinené atomoxetínom a zvážiť prerušenie liečby. Nemôže byť vylúčená možnosť, že Atomoxetine Actavis spôsobí zhoršenie už existujúcich psychotických alebo manických symptómov.

Agresívne správanie, hostilita alebo emočná labilita

V klinických štúdiách u detí, dospievajúcich a dospelých liečených atomoxetínom bola v porovnaní s placebom častejšie pozorovaná hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a zlosť). Emočná labilita bola v klinických skúšaních častejšie pozorovaná u detí liečených atomoxetínom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní kvôli zhoršeniu agresívneho správania, hostility alebo emočnej lability.

Možné alergické reakcie

Hoci menej často, u pacientov užívajúcich atomoxetín sa zaznamenali alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií, vyrážky, angioneurotického opuchu a urtikárie.

Záchvaty

Možným rizikom pri liečbe atomoxetínom sú epileptické záchvaty. U pacientov so záchvatmi v anamnéze sa liečba atomoxetínom musí začínať opatrne. Ak sa u pacienta objavia záchvaty alebo sa zvýši ich frekvencia a nie je určená žiadna iná príčina, je nutné zvážiť vysadenie atomoxetínu.

Rast a vývoj

Počas liečby atomoxetínom je potrebné sledovať telesný rast a vývoj u detí a dospievajúcich. Pacienti, ktorí si vyžadujú dlhodobé liečenie, sa majú starostlivo monitorovať, pričom u detí a dospievajúcich, ktorí nedosahujú uspokojivé výsledky prírastku telesnej výšky či hmotnosti, je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo prerušenie terapie.

Klinické údaje nenaznačujú, že by mal atomoxetín škodlivý účinok na kognitívne funkcie alebo na sexuálne zrenie, avšak množstvo dostupných údajov týkajúcich sa dlhodobej liečby je obmedzené. Preto sa majú pacienti vyžadujúci dlhodobú liečbu starostlivo sledovať.

Novo prepuknutá alebo zhoršujúca sa komorbídna depresia, úzkosť a tiky

V kontrolovanej štúdií s pediatrickými pacientmi s ADHD a komorbídnymi chronickými motorickými tikmi alebo s Tourettovou poruchou pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie tikov v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V kontrolovanej štúdií s dospievajúcimi pacientmi s ADHD a komorbídnou depresívnou poruchou, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie depresie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V dvoch kontrolovaných štúdiách (jednej s pediatrickými pacientmi a jednej s dospelými pacientmi) s pacientmi s ADHD a komorbídnymi úzkostnými poruchami, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie úzkosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

V post-marketingovom sledovaní boli u pacientov liečených atomoxetínom hlásené prípady úzkosti alebo depresívnej nálady zriedkavo a tiky veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Pacienti s ADHD liečení atomoxetínom sa majú sledovať, či sa u nich neobjavia alebo nezhoršujú úzkostné symptómy, depresívne nálady a depresie alebo tiky.

Pediatrická populácia mladšia ako 6 rokov

Atomoxetine Actavis sa nemá podávať pacientom mladším ako 6 rokov, pretože jeho účinnosť a bezpečnosť nebola v tejto vekovej kategórii stanovená.

Ďalšie terapeutické použitie

Atomoxetine Actavis nie je indikovaný na liečbu ťažkých depresívnych epizód a/alebo úzkosti, pretože výsledky klinických skúšok, ktoré sa pri týchto poruchách konali u dospelých bez prítomnosti ADHD, nepreukázali žiadny účinok v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1).

Podráždenie oka

Kapsuly sa nemajú otvárať. Atomoxetín dráždi oči. V prípade, že sa obsah kapsuly dostane do kontaktu s okom, je nutné postihnuté oko okamžite vypláchnuť vodou a vyhľadať lekársku pomoc. Ruky a iné potenciálne znečistené povrchy je nutné čo najrýchlejšie umyť.

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na atomoxetín

IMAO

Atomoxetín sa nemá používať spolu s IMAO (pozri časť 4.3).

Inhibitory CYP2D6 (SSRI (napr. fluoxetín, paroxetín), chinidín, terbinafín)

U pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže expozícia atomoxetínu 6- až 8-násobne zvýšiť a $C_{ss\ max}$ môže byť 3 až 4-krát väčšia, pretože sa metabolizuje cestou CYP2D6. Pomalšia titrácia a konečné nižšie dávky atomoxetínu môžu byť nevyhnutné u tých pacientov, ktorí už užívajú lieky inhibujúce

enzým CYP2D6. V prípade, že je inhibítor CYP2D6 predpísaný alebo vysadený po dosiahnutí vhodnej dávky atomoxetínu, má sa pre možnú potrebu úpravy dávky znovu zhodnotiť klinická odpoveď a znášanlivosť.

Opatrnosť je potrebná pri kombinácii atomoxetínu so silnými inhibítormi enzýmov cytochrómu P450 iných ako CYP2D6 u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, pretože nie je známe riziko klinicky relevantného vzostupu expozície atomoxetínu *in vivo*.

Salbutamol (alebo ďalšie beta₂ agonisty)

Atomoxetín sa má s opatrnosťou podávať pacientom liečených vysokou dávkou nebulizovaného či systémovo podávaného (perorálne či intravenózne) salbutamolu (alebo iných beta₂ agonistov), pretože sa môžu znásobiť účinky na kardiovaskulárny systém.

Zistili sa protichodné výsledky týkajúce sa tejto interakcie. Systémovo podávaný salbutamol (600 µg *i. v.* počas 2 hodín) v kombinácii s atomoxetínom (60 mg dvakrát denne počas 5 dní) indukoval zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Tento účinok bol najzreteľnejší po počiatočnom paralelnom podaní salbutamolu a atomoxetínu, ale po 8 hodinách sa vrátili hodnoty k východiskovým. V štúdiu so zdravými dospelými aziatmi, ktorí boli extenzívnymi metabolizérmi atomoxetínu, sa však účinky na krvný tlak a frekvenciu srdca pri štandardnej inhalovanej dávke salbutamolu (200 µg) nezvýšili ani pri krátkodobom súčasnom podaní atomoxetínu (80 mg jedenkrát denne počas 5 dní). Rovnako srdcová frekvencia po viacnásobnej inhalácii salbutamolu (800 µg) bola podobná v prítomnosti alebo neprítomnosti atomoxetínu.

Pozornosť treba venovať monitorovaniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku a možno bude potrebné upraviť dávku buď atomoxetínu alebo salbutamolu (alebo iných beta₂ agonistov) v prípade, že pri súbežnom podaní týchto liekov signifikantne vzrastie srdcová frekvencia a krvný tlak.

Existuje možnosť zvýšeného rizika predĺženia QT intervalu, ak je atomoxetín podávaný spolu s inými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval (akými sú neuroleptiká, antiarytmiká triedy IA a III, moxifloxacín, erytromycín, metadón meflochín, tricyklické antidepresíva, lítium alebo cisaprid), narušiť rovnováhu elektrolytov (ako sú tiazidové diuretiká) a liekmi, ktoré inhibujú CYP2D6.

Pri užívaní atomoxetínu sú potenciálnym rizikom epileptické záchvaty. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré znižujú prah epileptických záchvatov (ako sú tricyklické antidepresíva alebo SSRI, neuroleptiká, fenotiazíny alebo butyrofenón, meflochín, chlorochín, bupropión alebo tramadol), je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Navyše je potrebná opatrnosť pri ukončení súbežného podávania s benzodiazepínmi vzhľadom k možným záchvatom z vysadenia.

Antihypertenzívne lieky

Atomoxetín sa má užívať opatrne s antihypertenzívnymi liekmi. Kvôli možnému zvýšeniu tlaku môže atomoxetín znížiť účinnosť antihypertenzív/liekov na liečbu hypertenzie. Pozornosť sa má venovať monitorovaniu krvného tlaku a v prípade signifikantných zmien krvného tlaku sa má liečba atomoxetínom alebo antihypertenzívami prehodnotiť a upraviť.

Vazopresíva a lieky na zvýšenie krvného tlaku

V súvislosti s možnými zosilnenými účinkami na krvný tlak sa má atomoxetín podávať spolu s vazopresívami alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku (napr. salbutamol), opatrne. Pozornosť treba venovať monitorovaniu krvného tlaku a v prípade signifikantných zmien v hodnotách krvného tlaku treba prehodnotiť a upraviť liečbu či už atomoxetínom alebo vazopresívami.

Lieky s účinkom na noradrenalín

Lieky, ktoré pôsobia na noradrenalín, sa majú s ohľadom na potenciál aditívnych alebo synergických farmakologických účinkov podávať súčasne s atomoxetínom s opatrnosťou. Patria sem napríklad antidepresíva ako imipramín, venlafaxín a mirtazapín, alebo dekonjestíva pseudoefedrín alebo fenylefrín.

Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka

Lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka (hydroxid horečnatý/hydroxid hlinitý, omeprazol), nemali žiadny vplyv na biologickú dostupnosť atomoxetínu.

Lieky, ktoré sa vysoko viažu na proteíny plazmy

Boli vykonané štúdie *in vitro* s atomoxetínom a ďalšími liekmi s vysokou väzbou na proteíny v terapeutických koncentráciách, ktoré sledovali vytesňovanie liekov. Warfarín, kyselina acetylsalicylová, fenytoín alebo diazepam neovplyvnili väzbu atomoxetínu na ľudský albumín. Podobne atomoxetín nijako neovplyvnil väzbu týchto látok na ľudský albumín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách všeobecne nenaznačujú priame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Klinické údaje o podávaní atomoxetínu v gravidite sú obmedzené. Tieto údaje nie sú dostatočné na to, aby mohli naznačiť alebo vylúčiť spojenie medzi atomoxetínom a nežiaducim vplyvom na graviditu a/alebo laktáciu. Atomoxetín sa nemá užívať v gravidite, ak potenciálny prínos neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Atomoxetín a/alebo jeho metabolity sa u potkanov vylučovali do mlieka. Nie je známe, či sa atomoxetín vylučuje do ľudského materského mlieka. Pre nedostatok údajov je nutné vyvarovať sa podávaniu atomoxetínu počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sú obmedzené. Atomoxetín má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Atomoxetín sa oproti placebo spájal s vyšším výskytom únavy, spavosti a závratu u pediatrických a dospelých pacientov. Pacientom je nutné odporučiť, aby boli opatrní, ak vedú vozidlo alebo obsluhujú nebezpečné stroje, až kým si nebudú dostatočne istí, že ich výkon nie je ovplyvnený atomoxetínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Pediatrická populácia

Súhrn bezpečnostného profilu

U pediatrických pacientov v placebom kontrolovaných štúdiách sa nežiaduce udalosti, ako sú bolesť hlavy, bolesť brucha¹ a pokles chuti do jedla, najčastejšie spájali s atomoxetínom a udávalo ich asi 19 %, 18 % a 16 % pacientov v uvedenom poradí; tieto však zriedka viedli k prerušeniu užívania lieku (pomer prerušení : 0,1 % kvôli bolestiam hlavy, 0,2 % kvôli bolesti brucha a 0,0 % kvôli poklesu chuti do jedla). Bolesti brucha a znížená chuť do jedla sú zvyčajne prechodné.

V súvislosti s poklesom chuti do jedla zaznamenali niektorí pacienti na začiatku liečby spomalenie rastu, ako z hľadiska výšky, tak aj hmotnosti. Celkovo však po počiatocnom poklese hmotnosti a znížení výškového prírastku došlo u pacientov dlhodobo liečených atomoxetínom k návratu na priemerné úvodné hodnoty hmotnosti a výšky predpokladané u danej skupiny.

Vyskytnúť sa môžu pocity nevoľnosti, vracanie a ospalosť² a to u okolo 10 % až 11 % pacientov, predovšetkým počas prvého mesiaca liečby. Tieto epizódy boli, čo sa týka závažnosti, zvyčajne iba mierne až stredne závažné, boli prechodné a neviedli k významnému počtu prípadov prerušenia liečby (miera prerušení $\leq 0,5$ %).

V obidvoch, s pediatrickými aj dospelými pacientmi, placebom kontrolovaných štúdiách sa u pacientov užívajúcich atomoxetín zaznamenal nárast srdcovej frekvencie a systolického a diastolického krvného tlaku (pozri časť 4.4).

V súvislosti s účinkom tohto lieku na noradrenergny tonus, pacienti užívajúci atomoxetín udávali výskyt ortostatickej hypotenzie (0,2 %) a synkopy (0,8 %). Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou u akéhokoľvek stavu, ktorý môže predisponovať k hypotenzii.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórných vyšetrení v klinických štúdiách a z postmarketingových spontánnych hlásení u detí a dospievajúcich.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$
Poruchy metabolizmu a výživy	pokles chuti do jedla	anorexia (strata chuti do jedla)		
Psychické poruchy		podráždenosť, výkyvy nálad, nespavosť ³ , agitácia*, úzkosť, depresia a depresívna nálada*, tiky*	udalosti vzťahujúce sa k samovražde, agresivita, hostilita, emočná labilita*, psychózy (vrátane halucinácií)*	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy, spavosť ²	závraty	mdloba, tras, migréna, parestézia*, znížená citlivosť*, epileptické záchvaty**	
Poruchy oka		mydriáza	neostré videnie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu**	
Poruchy ciev				Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe (pozri časť 4.4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	boleť brucha ¹ , vracanie, nauzea	zápcha, dyspepsia		

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšenie hodnôt krvného bilirubínu*	abnormálne/zvýšené hodnoty testov pečenných funkcií, žltacka, hepatitída, porucha funkcie pečene, akútne zlyhanie pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída, pruritus, vyrážka	hyperhidróza, alergické reakcie	
Poruchy obličiek a močových ciest				močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				priapizmus, bolesť mužských pohlavných orgánov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, letargia, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4)	asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie krvného tlaku ⁴ , zvýšenie srdcového rytmu ⁴	pokles hmotnosti		

¹ zahŕňa tiež bolesť v hornej časti brucha, žalúdočné ťažkosti, brušné a epigastrické ťažkosti

² zahŕňa tiež útlm

³ zahŕňa skorú, strednú a neskorú (skoré ranné prebúdzanie) nespavosť

⁴ zistené hodnoty srdcového rytmu a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií

* Pozri časť 4.4

** Pozri časť 4.4 a časť 4.5

CYP2D6 pomalí metabolizéri (PM)

Nasledujúce nežiaduce udalosti sa vyskytli aspoň u 2 % pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6 a boli štatisticky významne častejšie u PM ako u extenzívnych metabolizérov CYP2D6 (EM): pokles chuti do jedla (24,1 % PM, 17,0 % EM); kombinovaná nespavosť (zahŕňajúca nespavosť, strednú nespavosť a skorú nespavosť; 14,9 % PM; 9,7 % EM); kombinovaná depresia (vrátane depresie, veľkej depresie, depresívnych symptómov, depresívnej nálady a dysfórie; 6,5 % PM a 4,1 % EM), úbytok hmotnosti (7,3 % PM a 4,4 % EM), zápcha (6,8 % PM, 4,3 % EM); tremor (4,5 % PM, 0,9 % EM); útlm (3,9 % PM, 2,1 % EM); exkoriácia (3,9 % PM, 1,7% EM); enuréza (3,0 % PM, 1,2 % EM); konjunktivitída (2,5 % PM, 1,2 % EM); synkopa (2,5 % PM, 0,7 % EM); skoré ranné prebúdzanie (2,3 % PM, 0,8 % EM); mydriáza (2,0 % PM, 0,6 % EM). Nasledujúca udalosť nedosiahla vyššie uvedené kritériá, je však pozoruhodná: generalizovaná úzkostná porucha (0,8 % PM, 0,1 % EM). V štúdiách trvajúcich do 10 týždňov bol navyše pokles hmotnosti výraznejší u PM pacientov (priemer 0,6 kg u EM a 1,1 kg u PM).

Dospelí

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s ADHD u dospelých pacientov mali v priebehu liečby atomoxetínom najvyššiu frekvenciu nežiaducich účinkov nasledujúce triedy orgánových systémov: gastrointestinálny, nervový systém a psychické poruchy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (≥ 5 %) boli pokles chuti do jedla (14,9 %), nespavosť (11,3 %), bolesť hlavy (16,3 %), sucho v ústach (18,4 %) a nauzea (26,7 %).

Väčšina týchto nežiaducich účinkov bola mierna alebo stredne závažná a udalosti najčastejšie popisované ako závažné boli nauzea, nespavosť, únava a bolesť hlavy. Ťažkosť s retenciou moču alebo močenie s oneskoreným začiatkom u dospelých možno považovať za potenciálne súvisiace s atomoxetínom.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických štúdiách a z postmarketingových spontánných hlásení u dospelých pacientov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Klasifikácia orgánových systémov podľa klasifikácie MedDRA	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$
Poruchy metabolizmu a výživy	pokles chuti do jedla			
Psychické poruchy	nespavosť	agitácia*, pokles libida, poruchy spánku, depresia a depresívna nálada*, úzkosť	udalosti vzťahujúce sa k samovražde*, agresivita, hostilita, emočná labilita*, nepokoj, tiky*	psychózy (vrátane halucinácií)*
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty, dysgeúzia, parestézia, somnolencia (vrátane sedácie), tremor	synkopa, migréna, znížená citlivosť*	epileptické záchvaty**
Poruchy oka			neostré videnie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia	predĺženie QT intervalu **	
Poruchy ciev		sčervenanie, návaly tepla	chlad okrajových častí tela	Raynaudov fenomén

Klasifikácia orgánových systémov podľa klasifikácie MedDRA	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1000
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe (pozri časť 4.4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach, nauzea	bolesti brucha ¹ , zápcha, dyspepsia, flatulencia, vracanie		
Poruchy pečene a žlčových ciest				abnormálne/zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií, žltacka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene, zvýšenie hodnôt krvného bilirubínu*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída, hyperhidróza, vyrážka	alergické reakcie ⁴ , pruritus, žihľavka	
Poruchy pohybového systému a spojivového tkaniva			svalové kŕče	
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, polakizúria, močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču	nutkanie na močenie	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		dysmenorea, poruchy ejakulácie, erektilná dysfunkcia, prostatitída, bolesť mužských pohlavných orgánov	zlyhanie ejakulácie, nepravidelná menštruácia, abnormálny orgazmus	priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, letargia, zimnica, panické pocity, podráždenosť, smäd	pocit chladu, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie krvného tlaku ³ , zvýšenie srdcového rytmu ³	pokles hmotnosti		

¹ Zahŕňa tiež bolesť v hornej časti brucha, žalúdočné ťažkosti, brušné a epigastrické ťažkosti

² Tiež zahŕňa skorú, strednú a neskorú (skoré ranné prebúdzanie) nespavosť

³ zistené hodnoty srdcového rytmu a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií

⁴ Zahŕňa anafylaktickú reakciu a angioneurotický opuch.

* Pozri časť 4.4

** Pozri časť 4.4 a časť 4.5

Pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sa vyskytli u najmenej 2 % pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6, a to štatisticky významne častejšie u PM ako u extenzívnych metabolizérov CYP2D6 (EM): neostre videnie (3,9 % PM, 1,3 % EM), sucho v ústach (34,5 % PM, 17,4 % EM), zápcha (11,3 % PM, 6,7 % EM), panické pocity (4,9 % PM, 1,9 % EM), pokles chuti do jedla (23,2 % PM, 14,7 % EM), tremor (5,4 % PM, 1,2 % EM), nespavosť (19,2 % PM, 11,3 % EM), poruchy spánku (6,9 % PM, 3,4 % EM), stredná nespavosť (5,4 % PM, 2,7 % EM), neskorá nespavosť (3 % PM, 0,9 % EM), retencia moču (5,9 % PM, 1,2 % EM), erektilná dysfunkcia (20,9 % PM, 8,9 % EM), poruchy ejakulácie (6,1 % PM, 2,2 % EM), hyperhidróza (14,8 % PM, 6,8 % EM), pocit chladu periférnych častí tela (3 % PM, 0,5 % EM).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a symptómy

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli hlásenia o nefatálnych akútnych a chronických predávkovaniach samotným atomoxetínom. Najčastejšie udávanými symptómami v súvislosti s akútnym a chronickým predávkovaním boli gastrointestinálne symptómy, somnolencia, závrat, tras a neobvyklé správanie. Bola hlásená aj hyperaktivita a agitácia. Tiež sa pozorovali prejavy a symptómy zodpovedajúce miernej až strednej aktivácii sympatického nervového systému (napr. tachykardia, zvýšenie krvného tlaku, mydriáza, sucho v ústach) a boli hlásené svrbenie a vyrážka. Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná. V niektorých prípadoch predávkovania zahŕňajúcich atomoxetín boli hlásené epileptické záchvaty a veľmi zriedkavo predĺženie QT intervalu. Tiež boli hlásené prípady fatálneho, akútneho predávkovania zahŕňajúceho spoločné požitie atomoxetínu a aspoň jedného ďalšieho lieku. Existujú len obmedzené skúsenosti s predávkovaním atomoxetínom v klinických štúdiách.

Liečba

Je potrebné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Aktívne uhlie môže byť užitočné na obmedzenie absorpcie, ak ho pacient užije do 1 hodiny od požitia lieku. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca a všetky vitálne funkcie spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Pacient má byť pozorovaný minimálne 6 hodín. Keďže atomoxetín sa vo veľkej miere viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by dialýza mala v liečbe predávkovania význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, centrálne pôsobiace sympatomimetiká, ATC kód: N06BA09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Atomoxetín je vysoko selektívny a silný inhibitor presynaptického noradrenergického transportéra, čo je jeho predpokladaný mechanizmus účinku bez priameho ovplyvnenia transportérov sérotonínu alebo dopamínu. Atomoxetín má minimálnu afinitu k iným noradrenergickým receptorom, či iným transportérom alebo receptorom neurotransmiterov. Atomoxetín má dva hlavné oxidačné metabolity: 4-hydroxyatomoxetín a N-desmetylatomoxetín. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín v úlohe inhibítora transportéra noradrenalinu, ale na rozdiel od atomoxetínu, tento metabolit tiež vykazuje určitú inhibičnú aktivitu na sérotonínový transportér. Avšak je pravdepodobné,

že účinok na sérotonínový transportér je minimálny, pretože väčšina 4-hydroxyatomoxetínu je ďalej metabolizovaná, takže v plazme cirkuluje v oveľa menších koncentráciách (1% koncentrácia atomoxetínu u extenzívnych metabolizérov a 0,1% koncentrácia atomoxetínu u pomalých metabolizérov). N-desmetylatomoxetín má podstatne nižšiu farmakologickú aktivitu ako atomoxetín. V rovnovážnom stave cirkuluje v plazme u extenzívnych metabolizérov v nižších koncentráciách a u pomalých metabolizérov v koncentráciách porovnateľných s materskou látkou.

Atomoxetín nie je psychostimulancium a nie je derivátom amfetamínu. V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií sledujúcej potenciál pre zneužitie u dospelých, v ktorej sa porovnávali účinky atomoxetínu a placebo, nebola u atomoxetínu taká odpoveď, ktorá by poukazovala na stimulačné či euforizačné vlastnosti.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia

Atomoxetín bol hodnotený v štúdiách, ktorých sa zúčastnilo viac ako 5000 detí a dospelých s ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe ADHD sa pôvodne zistila v šiestich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách v dĺžke trvania šesť až deväť týždňov. Prejavy a symptómy ADHD sa vyhodnocovali porovnaním priemernej zmeny od bazálneho po výsledný stav u pacientov liečených atomoxetínom a pacientov liečených placebom. V každej z týchto šiestich štúdií bol atomoxetín v redukcii prejavov a symptómov ADHD štatisticky významne účinnejší ako placebo.

Okrem toho sa preukázala účinnosť atomoxetínu pri udržaní symptómovej odpovede a to v jednoročnej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií s viac ako 400 deťmi a dospelými, ktorá sa realizovala predovšetkým v Európe (približne 3-mesačná akútna otvorená liečba, po ktorej nasledovala 9-mesačná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná udržiavacia liečba). Pomer pacientov, u ktorých došlo po 1 roku k relapsu ochorenia, bol 18,7 % a 31,4 % (pre atomoxetín a placebo, v uvedenom poradí). Po 1 roku liečby atomoxetínom pacienti, ktorí pokračovali v jeho užívaní ešte ďalších 6 mesiacov, vykazovali menšiu pravdepodobnosť relapsu či čiastočného návratu symptómov oproti pacientom, ktorí prerušili aktívnu liečbu a prešli na placebo (2 % verus 12 % v uvedenom poradí). U detí a dospelých sa má pri dlhodobej liečbe pravidelne hodnotiť jej prínos.

Atomoxetín bol účinný pri podávaní v jednej dávke denne, aj pri podávaní v rozdelenej dávke ráno a neskoro popoludní/podvečer. Atomoxetín podávaný raz denne preukázal štatisticky významne vyšší účinok na redukcii závažnosti symptómov ADHD oproti placebo podľa hodnotenia učiteľov a rodičov.

Štúdie s aktívnym komparátorom

V randomizovanej dvojito zaslepenej 6-týždňovej pediatrickej štúdií s paralelnou skupinou na preverenie neinferiority atomoxetínu v porovnaní s metylfenidátovým komparátorom s predĺženým uvoľňovaním komparátor vykázal lepšie pomery odpovedí oproti atomoxetínu. Percentuálne vyjadrenie pacientov odpovedajúcich na liečbu bolo 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetín) a 56,4 % (metylfenidát). V oboch prípadoch, atomoxetín aj komparátor, mali štatisticky vyšší účinok oproti placebo a metylfenidát bol štatisticky účinnejší ako atomoxetín ($p=0,016$). Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti, ktorí neodpovedali na stimuláciu.

Dospelá populácia

Atomoxetín bol hodnotený v klinických štúdiách u vyše 4 800 dospelých, ktorí vyhovelí diagnostickým kritériám DSM-IV pre ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe dospelých bola potvrdená v šiestich randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách v dĺžke trvania od desiatich do šestnástich týždňov. Príznaky a prejavy ADHD boli hodnotené porovnaním priemernej zmeny medzi počiatočným a výsledným stavom u pacientov liečených atomoxetínom alebo placebom. V každej z týchto šiestich štúdií bol atomoxetín štatisticky významne účinnejší ako placebo v znížení príznakov a prejavov ADHD (tabuľka X). V porovnaní s pacientmi liečenými placebom došlo u pacientov liečených atomoxetínom vo všetkých 6 akútnych štúdiách k štatisticky významnému zlepšeniu celkovej závažnosti ochorenia podľa škály CGI-S (Clinical Global

Improvement - Severity) na konci štúdie a vo všetkých 3 akútnych štúdiách, v ktorých bol tento parameter sledovaný, aj k štatisticky významnému zlepšeniu fungovania spojeného s ADHD (tabuľka X). Dlhodobá účinnosť sa potvrdila v 2 šesťmesačných placebom kontrolovaných štúdiách, ale nebola dokázaná v tretej štúdií (tabuľka X).

Tabuľka X: Priemerné zmeny parametrov účinnosti v placebom kontrolovaných štúdiách

Zmeny medzi počiatočným a konečným stavom u pacientov s najmenej jednou následnou odmeranou hodnotou (LOCF)								
Štúdia	Liečba	N	CAARS-Inv: SV alebo AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
			Priemerná zmena	p-hodnota	Priemerná zmena	p-hodnota	Priemerná zmena	p-hodnota
Akútne štúdie								
LYAA	ATX	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
Dlhodobé štúdie								
LYBV	ATX	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
	PBO	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
	PBO	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
	PBO	120	-8,3		-0,7			

Skratky: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoxetín; CAARS-Inv: SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = last observation carried forward; PBO = placebo.

^a Škály príznakov ADHD; výsledky pri štúdií LYBY sú zo škály AISRS; výsledky ostatných štúdií sú zo škály CAARS-Inv: SV.

V analýzach senzitivity s použitím metódy „baseline-observation-carried-forward“ u pacientov, ktorí nemali žiadne následné meranie (t.j. všetci liečení pacienti), boli výsledky konzistentné s výsledkami v tabuľke X.

V analýzach klinicky významnej odpovede s použitím rôznych *a priori* a *post hoc* definícií mali pacienti liečení atomoxetínom vo všetkých 6 akútnych a oboch úspešných dlhodobých štúdiách konzistentne štatisticky signifikantne vyššie miery terapeutickú odpovede ako pacienti liečení placebom (tabuľka Y).

Tabuľka Y: Počet (n) a percento pacientov, ktorí splnili kritéria liečebnej odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách

Skupina	Liečba	Odpoveď definovaná ako zlepšenie o aspoň 1 bod CGI-S			Odpoveď definovaná ako 40 % zlepšenie CAARS-Inv: SV na konci		
		N	n (%)	p-hodnota	N	n (%)	p-hodnota
Zlúčené akútne štúdie^a							

ATX	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
Zlúčené dlhodobé štúdie^a						
ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

^a Obsahuje všetky štúdie z tabuľky X okrem: Analýza akútnej odpovede CGI-S neobsahuje 2 štúdie u pacientov s komorbidnými poruchami (LYBY, LYDQ); Analýza akútnej odpovede CAARS neobsahuje 1 štúdiu, v ktorej sa škála CAARS nepoužila (LYBY).

Do dvoch z akútnych štúdií boli zaradení pacienti trpiaci ADHD a komorbidným alkoholizmom alebo sociálnou úzkostnou poruchou a v oboch týchto štúdiách sa príznaky ADHD zlepšili. V štúdií s komorbidným alkoholizmom nebol rozdiel medzi atomoxetínom a placebom vo vzťahu k užívaniu alkoholu. V štúdií s komorbidnou úzkostnou poruchou pri liečbe atomoxetínom nedošlo k zhoršeniu komorbidnej úzkosti.

Účinnosť atomoxetínu v udržaní symptómovej odpovede bola dokázaná v štúdií, v ktorej po počiatočnom 24-týždňovom období aktívnej liečby boli pacienti spĺňajúci kritériá klinicky významnej odpovede (definovanej zlepšením škály CAARS-Inv: Sv a škály CGI-S) randomizovaní na dvojito zaslepenú liečbu atomoxetínom alebo placebom po dobu ďalších 6 mesiacov. Na konci 6-mesačného obdobia splnila kritériá klinicky významnej odpovede väčšia časť pacientov liečených atomoxetínom než placebom (64,3 % oproti 50,0 %; $p=0,001$). Pacienti liečení atomoxetínom preukázali štatisticky významne lepšie udržanie funkčnosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, čo bolo dokázané menšou priemernou zmenou celkového skóre škály Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) v intervale 3 mesiacov ($p=0,003$) a 6 mesiacov ($p=0,002$).

QT/QTc štúdia

Z podrobnej QT/QTc štúdie uskutočnenej so zdravými dospelými jedincami, ktorí sú pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6 a dostávali dávky do 60 mg atomoxetínu dvakrát denne vyplýva, že pri predpokladanej maximálnej koncentrácii sa účinok atomoxetínu na QTc interval signifikantne nelíšil od placeba. Pri zvýšenej koncentrácii atomoxetínu došlo k miernemu predĺženiu QTc intervalu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atomoxetínu u detí a dospievajúcich je obdobná ako u dospelých. Farmakokinetika atomoxetínu u detí mladších ako 6 rokov sa neskúmala. Farmakokinetické štúdie potvrdili, že atomoxetín vo forme kapsúl a perorálneho roztoku sú bioekvivalentné.

Absorpcia

Atomoxetín sa po perorálnom podaní rýchle a takmer úplne vstrebáva, pričom dosahuje priemernú maximálnu pozorovanú koncentráciu v plazme (C_{max}) približne za 1 až 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť atomoxetínu sa po perorálnom podaní pohybovala od 63 % do 94 %, v závislosti od individuálnych rozdielov v miernom metabolizme prvým prechodom pečeňou. Atomoxetín sa môže podávať s jedlom i bez jedla.

Distribúcia

Atomoxetín sa rozsiahlo distribuuje a vo veľkom rozsahu (98 %) sa viaže na proteíny plazmy, predovšetkým albumín.

Biotransformácia

Atomoxetín prechádza biotransformáciou predovšetkým prostredníctvom enzymatickej cesty cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Jedinci s obmedzenou aktivitou tejto cesty (pomalí metabolizéri) predstavujú asi 7 % belochov a majú v porovnaní s ľuďmi s normálnou aktivitou (extenzívni metabolizéri) vyššie plazmatické koncentrácie atomoxetínu. U pomalých metabolizérov je AUC atomoxetínu približne 10-krát väčšia a $C_{ss\ max}$ asi 5-krát väčšia ako u extenzívnych metabolizérov. Hlavným oxidačným metabolitom je 4-hydroxyatomoxetín, ktorý sa rýchlo glukuroniduje.

4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín, avšak cirkuluje v plazme v oveľa nižších koncentráciách. Aj keď 4-hydroxyatomoxetín vzniká predovšetkým prostredníctvom CYP2D6, u jedincov, ktorým chýba aktivita CYP2D6, sa môže 4-hydroxyatomoxetín tvoriť aj prostredníctvom niekoľkých ďalších enzýmov cytochrómu P450, avšak pomalším tempom. Pri terapeutických dávkach atomoxetín neinhibuje, ani neindukuje CYP2D6.

Enzýmy cytochrómu P450: atomoxetín nespôsobil žiadnu signifikantnú inhibíciu ani indukciu enzýmov cytochrómu P450 vrátane CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 a CYP2C9.

Eliminácia

Priemerný polčas vylúčovania atomoxetínu po perorálnom podaní je 3,6 hodín u extenzívnych metabolizérov a 21 hodín u pomalých metabolizérov. Atomoxetín sa vylučuje predovšetkým ako 4-hydroxyatomoxetín-*O*-glukuronid, najmä močom.

Lineárnosť/nelineárnosť

Farmakokinetické parametre atomoxetínu sú lineárne v rámci celej škály sledovaných dávok rovnako u extenzívnych aj u pomalých metabolizérov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene má za následok znížený klírens atomoxetínu, zvýšenú expozíciu atomoxetínu (AUC zvýšená 2x pri miernej poruche a 4x pri závažnej poruche funkcie) a predĺžený polčas materskej látky v porovnaní so zdravou kontrolou s rovnakým genotypom extenzívnych CYP2D6 metabolizérov. U pacientov s miernou až závažnou poruchou pečene (Childova-Pughova trieda B a C) má byť upravená počiatočná aj terapeutická dávka (pozri časť 4.2).

Priemerné plazmatické koncentrácie atomoxetínu u subjektov s ochorením obličiek v konečnom štádiu boli vo všeobecnosti vyššie ako priemer u zdravých kontrolných subjektov, čo sa prejavilo zvýšením hodnoty C_{max} (7 % rozdiel) a $AUC_{0-\infty}$ (asi 65 % rozdiel). Po úprave dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť sú rozdiely medzi týmito dvoma skupinami minimalizované. Na základe farmakokinetiky atomoxetínu a jeho metabolitov u osôb s ochorením obličiek v konečnom štádiu úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S ohľadom na obmedzenie dávok spôsobené klinickou (alebo prehnanou farmakologickou) odpoveďou zvierat na liek v kombinácii s metabolickými rozdielmi medzi druhmi zvierat predstavuje maximálna tolerovaná dávka použitá u zvierat v neklinických štúdiách expozíciu atomoxetínu podobnú alebo mierne vyššiu ako je dosiahnutá u pacientov CYP2D6 pomalých metabolizérov pri maximálnej odporúčanej dennej dávke.

Na mladých potkanoch sa zrealizovala štúdia s cieľom vyhodnotiť účinky atomoxetínu na rast, neurobehaviorálny a sexuálny vývoj. Pozorovali sa mierne oneskorenie spriechodnenia vagíny (všetky dávkovania) a separácie predkožky (≥ 10 mg/kg/deň), ako aj mierny pokles nadsemenníkovej hmotnosti a počtu spermíí (≥ 10 mg/kg/deň); účinky na fertilitu či reprodukčnú výkonnosť neboli zistené. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Gravidným králikom sa v čase organogenézy podávali sondou dávky atomoxetínu až 100 mg/kg/deň. Pri tejto dávke sa v 1 z 3 štúdií pozorovali: pokles živých plodov, vzostup včasnej resorpcie, mierny nárast výskytu atypického pôvodu krčnej tepny a chýbajúcej podkľúčnej tepny. Tieto zistenia sa pozorovali pri dávkach, ktoré spôsobovali miernu tehotenskú toxicitu. Výskyt týchto zistení je v rámci kontrolných hodnôt zistených v minulosti. Dávka, pri ktorej sa nepozorovalo žiadne z týchto zistení, bola 30 mg/kg/deň. Expozícia (AUC) nenaviazanému atomoxetínu u králikov, pri dávke 100 mg/kg/deň, bola približne 3,3 násobkom (extenzívni metabolizéri CYP2D6) a 0,4 násobkom (pomalí metabolizéri CYP2D6) expozície u ľudí pri maximálnej dennej dávke 1,4 mg/kg/deň. Nález v jednej z troch štúdií na králikoch boli nejednoznačné a ich relevantnosť pre človeka je neznáma.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

zmiešaný kukuričný škrob pozostávajúci z predželatínovaného a kukuričného škrobu
dimetikón 350 cs
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Obal kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)

pre 18 mg: žltý oxid železitý (E172)
pre 25 mg a 40 mg: indigokarmín (E132) a čierny oxid železitý (E172)
pre 60 mg: indigokarmín (E132) a čierny oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172)

Potlač:

šielak
propylénglykol
roztok amoniaku
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Obal pre kapsuly:

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné PVC/PVdC/PVC/hliníkové blistre:

Veľkosti balenia: 7 (10 mg, 18 mg, 25 mg a 40 mg), 28, 30, 56, a 60 tvrdých kapsúl.

HDPE obal pre kapsuly s PP uzáverom:

Veľkosti balenia: 28 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Atomoxetine Actavis 10 mg: 78/0131/16-S
Atomoxetine Actavis 18 mg: 78/0132/16-S
Atomoxetine Actavis 25 mg: 78/0133/16-S
Atomoxetine Actavis 40 mg: 78/0134/16-S
Atomoxetine Actavis 60 mg: 78/0135/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. október 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2022