

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atomoksetin Accord 10 mg trde kapsule
Atomoksetin Accord 18 mg trde kapsule
Atomoksetin Accord 25 mg trde kapsule
Atomoksetin Accord 40 mg trde kapsule
Atomoksetin Accord 60 mg trde kapsule
Atomoksetin Accord 80 mg trde kapsule
Atomoksetin Accord 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Atomoksetin Accord 10 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 10 mg atomoksetina.

Atomoksetin Accord 18 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 18 mg atomoksetina.

Atomoksetin Accord 25 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 25 mg atomoksetina.

Atomoksetin Accord 40 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 40 mg atomoksetina.

Atomoksetin Accord 60 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 60 mg atomoksetina.

Atomoksetin Accord 80 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 80 mg atomoksetina.

Atomoksetin Accord 100 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje atomoksetinijev klorid, kar ustreza 100 mg atomoksetina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

Atomoksetin Accord 10 mg trde kapsule
Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 3 (dolžine $15,7 \pm 0,4$ mm) z neprozornim belim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "10", in neprozornim belim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

Atomoksetin Accord 18 mg trde kapsule
Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 3 (dolžine $15,7 \pm 0,4$ mm) z neprozornim izrazito rumenim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "18", in neprozornim belim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

Atomoksetin Accord 25 mg trde kapsule
Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 3 (dolžine $15,7 \pm 0,4$ mm) z neprozornim modrim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "25", in neprozornim belim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

Atomoksetin Accord 40 mg trde kapsule

Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 3 (dolžine $15,7 \pm 0,4$ mm) z neprozornim modrim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "40", in neprozornim modrim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

Atomoksetin Accord 60 mg trde kapsule

Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 2 (dolžine $17,6 \pm 0,4$ mm) z neprozornim modrim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "60", in neprozornim izrazito rumenim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

Atomoksetin Accord 80 mg trde kapsule

Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 2 (dolžine $17,6 \pm 0,4$ mm) z neprozornim rjavim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "80", in neprozornim belim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

Atomoksetin Accord 100 mg trde kapsule

Bel prašek v trdi želatinski kapsuli velikosti št. 1 (dolžine $19,1 \pm 0,4$ mm) z neprozornim rjavim pokrovčkom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "100", in neprozornim rjavim telesom, na katerem je s črnilom vtisnjeno "mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atomoksetin Accord je indicirano za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD) pri otrocih, starih 6 let in več, mladostnikih in pri odraslih kot del razširjenega programa zdravljenja. Zdravljenje naj uvede zdravnik, specialist za zdravljenje ADHD, kot je pediater, psihiater za otroke ali mladostnike ali psihiater. Diagnoza mora biti postavljena skladno s trenutnimi merili DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) ali smernicami v ICD (*International Classification of Diseases*).

Pri odraslih je treba potrditi prisotnost simptomov ADHD, ki so se pojavljali že v otroštvu. Zaželeno je dodatna potrditev s strani tretje osebe in zdravljenje z zdravilom Atomoksetin Accord se ne sme začeti, če je potrditev simptomov ADHD v otroštvu vprašljiva. Diagnoze se ne sme postaviti zgolj na podlagi prisotnosti enega ali več simptomov ADHD. Na podlagi klinične presoje naj bi imeli bolniki znake ADHD, ki so najmanj zmerne resnosti, kar pomeni zmerno zmanjšanje zmožnosti delovanja na dveh ali več področjih (npr. normalno delovanje na družbenem, akademskem in/ali delovnem področju), ki prizadane več vidikov življenja posameznika.

Dodatni podatki o varni uporabi tega zdravila: Razširjeni program zdravljenja običajno vključuje psihološke, izobraževalne in socialne ukrepe, njegov namen je stabilizirati bolnike z vedenjskim sindromom, za katerega so značilni simptomi, ki lahko vključujejo anamnezo motnje kratkotrajne pozornosti, nezbranost, čustveno labilnost, impulzivnost, zmerno do hudo hiperaktivnost, blažje nevrološke znake in nenormalni EEG. Lahko je moteno tudi učenje.

Farmakološko zdravljenje ni indicirano pri vseh bolnikih s tem sindromom; za uporabo tega zdravila se moramo odločiti na podlagi zelo temeljite ocene resnosti bolnikovih simptomov in zmanjšanje možnosti delovanja ter glede na bolnikovo starost in trajanje simptomov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Atomoksetin Accord lahko kot enkratni dnevni odmerek dajemo zjutraj. Bolnikom, ki ne dosežejo zadovoljivega kliničnega odziva (prenosljivost [npr. slabost ali zaspanost] ali učinkovitost) ob jemanju zdravila Atomoksetin Accord v enkratnem dnevnem odmerku, bi lahko koristilo jemanje razpolovljenega odmerka dvakrat na dan, zjutraj in pozno popoldne ali zgodaj zvečer.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri pediatrični populaciji s telesno maso do 70 kg:

Zdravilo Atomoksetin Accord uvedemo v skupnem odmerku približno 0,5 mg/kg na dan. Pred višanjem odmerka glede na klinični odziv in prenosljivost vzdržujemo začetni odmerek vsaj 7 dni. Priporočeni vzdrževalni odmerek je približno 1,2 mg/kg/dan (odvisno od bolnikove telesne mase in razpoložljivih jakosti odmerjanja atomoksetina). Za odmerke, višje od 1,2 mg/kg/dan, niso ugotovljene nobene dodatne koristi. Varnost enkratnih odmerkov, višjih od 1,8 mg/kg/dan, in skupnih odmerkov, višjih od 1,8 mg/kg na dan, ni bila sistematično ovrednotena. V nekaterih primerih bi bilo morda ustrezno nadaljevati zdravljenje v odraslo dobo.

Odmerjanje pri pediatrični populaciji s telesno maso, večjo od 70 kg:

Zdravilo Atomoksetin Accord uvedemo v skupnem odmerku 40 mg na dan. Pred višanjem odmerka glede na klinični odziv in prenosljivost začetni odmerek vzdržujemo vsaj 7 dni. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 80 mg. Za odmerke, višje od 80 mg, niso dokazane nobene dodatne koristi. Največji priporočeni skupni odmerek je 100 mg na dan. Varnost enkratnih odmerkov, višjih od 120 mg, in skupnih odmerkov, višjih od 150 mg na dan, ni bila sistematično ovrednotena.

Odrasli

Zdravilo Atomoksetin Accord uvedemo v skupnem odmerku 40 mg na dan. Pred višanjem odmerka glede na klinični odziv in prenosljivost začetni odmerek vzdržujemo vsaj 7 dni. Priporočeni vzdrževalni odmerek je od 80 mg do 100 mg. Največji priporočeni skupni odmerek je 100 mg na dan. Varnost enkratnih odmerkov, višjih od 120 mg, in skupnih odmerkov, višjih od 150 mg na dan, ni bila sistematično ovrednotena.

Dodatni podatki o varni uporabi tega zdravila:

Pregled pred zdravljenjem:

Preden se zdravilo predpiše, je treba narediti poizvedbe o zdravstveni preteklosti in ovrednotiti začetno stanje srčno-žilnega sistema, vključno s krvnim tlakom in srčnim utripom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Spremljanje med zdravljenjem:

Stanje srčno-žilnega sistema je treba redno spremljati z merjenjem krvnega tlaka in srčnega utripa, ki se zabeležita po vsaki prilagoditvi odmerka in nato vsaj vsakih 6 mesecev. Pri pediatričnih bolnikih je priporočena uporaba centilnega grafa. Za odrasle je treba upoštevati trenutno veljavne smernice za hipertenzijo (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja:

Ni potrebno, da zdravljenje z zdravilom Atomoksetin Accord poteka nedoločen čas. Po enem letu zdravljenja je treba ponovno oceniti potrebo po zdravljenju, še posebej če je bolnik dosegel stabilen in zadovoljiv odziv.

Ukinitev zdravljenja:

V študijskem programu niso opisovali nobenih očitnih odtegnitvenih simptomov. V primerih pomembnih neželenih učinkov lahko zdravljenje z atomoksetinom prekinemo nenadno, sicer lahko odmerjanje nižamo prek ustreznega časovnega obdobja.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija:

Uporaba atomoksetina pri bolnikih, starejših od 65 let, ni bila sistematično ovrednotena.

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter (razred B po Child-Pughu) je treba začetne in ciljne odmerke znižati na 50 % običajnega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) je treba začetne in ciljne odmerke znižati na 25 % običajnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic:

Osebe s končno odpovedjo ledvic so imele višjo sistemsko izpostavljenost atomoksetinu kot zdrave osebe (povišanje za približno 65 %), vendar po korekciji izpostavljenosti za odmerek mg/kg ni bilo razlik. Zdravilo Atomoksetin Accord torej lahko bolnikom z ADHD in končno odpovedjo ledvic ali nižjimi stopnjami popuščanja delovanja ledvic dajemo po običajnem režimu odmerjanja. Atomoksetin lahko pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic poslabša hipertenzijo (glejte poglavje 5.2).

Približno 7 % belcev ima genotip, pri katerem je encim CYP2D6 nefunkcionalen (tako imenovani slabi presnavljalci s CYP2D6). Bolniki s tem genotipom imajo nekajkrat višjo izpostavljenost atomoksetinu v primerjavi z bolniki z delujočim encimom. Pri slabih presnavljalcih je torej večje tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavji 4.8 in 5.2). Pri bolnikih z znanim genotipom slabega presnavljanja je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku in počasnejšem višanju odmerka.

Pediatrična populacija, mlajša od 6 let:

Varnost in učinkovitost atomoksetina pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili ugotovljeni. Zato zdravila Atomoksetin Accord pri otrocih, mlajših od 6 let, ne smemo uporabljati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Atomoksetin Accord lahko dajemo s hrano ali brez nje.

Kapsul se ne sme odpreti in vsebine kapsul se ne sme odstraniti ter zaužiti na kakršenkoli drug način (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atomoksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z zaviralci monoaminooksidaze (MAOI).

Atomoksetina ne smemo uporabljati vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja z MAOI. Zdravljenja z MAOI ne smemo uvesti 2 tedna po prenehanju zdravljenja z atomoksetinom.

Atomoksetina pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem ne smemo uporabljati, saj so v kliničnih preskušanjih uporabo atomoksetina povezovali s pogostejšo incidenco midriaze.

Atomoksetina ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi ali možgansko-žilnimi boleznimi (glejte poglavje 4.4, Učinki na srčno-žilni sistem). Hude srčno-žilne bolezni lahko vključujejo hudo hipertenzijo, srčno odpoved, arterijsko okluzivno bolezen, angino pektoris, hemodinamično pomembno kongenitalno srčno bolezen, kardiomiopatije, miokardni infarkt, možnost smrtno nevarne aritmije in kanalopatije (bolezni, ki jih povzroči nepravilno delovanje ionskih kanalov). Hude možgansko-žilne bolezni lahko vključujejo možgansko anevrizmo ali možgansko kap.

Atomoksetina ne smemo uporabljati pri bolnikih, ki imajo ali so imeli feokromocitom (glejte poglavje 4.4, Učinki na srčno-žilni sistem).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno vedenje:

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z atomoksetinom, so poročali o samomorilnem vedenju (samomorilnih poskusih in samomorilnih mislih). V dvojno slepih kliničnih preskušanjih je bilo samomorilno vedenje občasno, vendar bolj pogosto opaženo pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z atomoksetinom, v primerjavi s tistimi, zdravljenimi s placebom, pri katerih teh dogodkov ni bilo. V dvojno slepih kliničnih preskušanjih pri odraslih med atomoksetinom in placebom ni bilo razlike v pogostnosti samomorilnega vedenja. Bolnike, pri katerih zdravite ADHD, morate natančno spremljati za pojav ali poslabšanje samomorilnega vedenja.

Nenadna smrt in že obstoječe srčne nepravilnosti:

Pri bolnikih s strukturnimi srčnimi nepravilnostmi, ki so jemali atomoksetin v običajnih odmerkih, so poročali o nenadni smrti. Kljub temu, da nekatere resne strukturne srčne nepravilnosti same

predstavljajo povečano tveganje za nenadno smrt, moramo atomoksetin uporabljati previdno pri bolnikih z znano resno srčno nepravilnostjo in se posvetovati s specialistom kardiologom.

Učinki na srčno-žilni sistem:

Atomoksetin lahko vpliva na srčni utrip in krvni tlak. Večina bolnikov, ki jemlje atomoksetin, doživi majhno povišanje srčnega utripa (povprečno < 10 utripov na minuto) in/ali povišanje krvnega tlaka (povprečno < 5 mm Hg) (glejte poglavje 4.8).

Vseeno pa združeni podatki iz kontroliranih in nekontroliranih kliničnih preskušanj pri motnji ADHD kažejo, da se pri približno 8–12 % otrok in mladostnikov ter pri 6–10 % odraslih pojavijo bolj izražene spremembe v srčnem utripu (20 ali več utripov na minuto) in krvnem tlaku (15–20 mm Hg ali več). Analize teh podatkov kliničnih preskušanj so pokazale, da je pri približno 15–26 % otrok in mladostnikov ter pri 27–32 % odraslih, pri katerih je prišlo do takih sprememb v krvnem tlaku in srčnem utripu med zdravljenjem z atomoksetinom, prišlo do stalnih ali postopno naraščajočih sprememb. Dolgoročno lahko stalne spremembe krvnega tlaka prispevajo h kliničnim posledicam, kot je hipertrofija miokarda.

Zaradi teh ugotovitev je pri bolnikih, pri katerih se razmišlja o zdravljenju z atomoksetinom, treba imeti natančno anamnezo in narediti fizični test za oceno prisotnosti srčne bolezni. V primeru, da začetne ugotovitve kažejo na takšno preteklost ali bolezen, je bolnika treba napotiti na nadaljnji specialistični kardiološki pregled.

Priporočljivo je, da se srčni utrip in krvni tlak merita in beležita pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem, po vsaki prilagoditvi odmerka in nato vsaj vsakih 6 mesecev, da s tem lahko zasledimo možna klinično pomembna povišanja. Pri pediatričnih bolnikih je priporočena uporaba centilnega grafa. Za odrasle je treba upoštevati trenutno veljavne smernice za hipertenzijo.

Atomoksetin je treba pri bolnikih, pri katerih je s povišanjem krvnega tlaka in srčnega utripa možno poslabšanje že prisotnih stanj, kot na primer pri bolnikih s hipertenzijo, tahikardijo ali srčno-žilno ali možgansko-žilno boleznijo, uporabljati previdno.

Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z atomoksetinom pojavijo simptomi, kot so palpitacije, bolečina v prsnem košu ob naporu, nepojasnjena sinkopa, dispneja ali drugi simptomi, ki kažejo na srčno bolezen, je treba nemudoma izvesti specialistični kardiološki pregled.

Atomoksetin prav tako uporabljamo previdno pri bolnikih s prirojenim ali pridobljenim podaljšanim intervalom QT ali z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Poročali so tudi o ortostatski hipotenziji. Pri katerem koli stanju, ki lahko povzroči nagnjenost bolnikov k hipotenziji ali stanju, povezanim z nenadnimi spremembami srčnega utripa ali krvnega tlaka, je treba atomoksetin uporabljati previdno.

Učinki na možgansko-žilni sistem:

Bolnike z dodatnimi dejavniki tveganja za obolenja možgansko-žilnega sistema (kot na primer anamneza srčno-žilne bolezni, sočasno jemanje zdravil, ki zvišajo krvni tlak) je treba po začetku zdravljenja z atomoksetinom ob vsakem obisku pregledati glede nevroloških znakov in simptomov.

Učinki na jetra:

Zelo redko so spontano poročali o poškodbi jeter, ki se kaže kot povišana vrednost jetrnih encimov in bilirubina z zlatenico. Prav tako so zelo redko poročali o hudih poškodbah jeter, vključno z akutno odpovedjo jeter. Bolniki z zlatenico ali laboratorijsko dokazano okvaro jeter morajo prenehati jemati zdravilo Atomoksetin Accord, oziroma ga ne smejo začeti ponovno jemati.

Psihотиčni ali manični simptomi:

Atomoksetin v običajnih odmerkih je lahko vzrok za nastanek psihotičnih ali maničnih simptomov med zdravljenjem, npr. halucinacij, zmotnih prepričanj, manij ali agitacije pri bolnikih, ki v preteklosti niso imeli psihotične bolezni ali manije. Če se taki simptomi pojavijo, je treba razmisliti o možni

vzročni vlogi atomoksetina ter o prekinitvi zdravljenja. Možnosti, da bo zdravilo Atomoksetin Accord povzročilo poslabšanje že obstoječih psihotičnih ali maničnih simptomov, ni mogoče izključiti.

Nasilno vedenje, sovražnost ali čustvena labilnost:

Sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotno vedenje in jeza) je bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih, mladostnikih in odraslih, ki so bili zdravljeni z atomoksetinom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Čustvena labilnost je bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih, ki so bili zdravljeni z atomoksetinom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Bolnike je treba natančno spremljati glede pojava ali poslabšanja nasilnega vedenja, sovražnosti ali čustvene labilnosti.

Možne alergijske reakcije:

Pri bolnikih, ki so jemali atomoksetin, so poročali o občasnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, izpuščajem, angionevrotskim edemom in koprivnico.

Očesni iritant:

Kapsule niso namenjene odpiranju. Atomoksetin draži oči. V primeru, da pride vsebina kapsul v stik z očesom, je treba prizadeto oko takoj izprati z vodo in se posvetovati z zdravnikom. Roke in vse potencialno kontaminirane površine je treba čim prej umiti.

Epileptični napadi:

Ob zdravljenju z atomoksetinom obstaja tveganje za pojav epileptičnih napadov. Pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov je pri uvajanju atomoksetina potrebna previdnost. V primeru pojava ali povečanja pogostosti epileptičnih napadov, kjer ne najdemo drugega vzroka, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z atomoksetinom.

Rast in razvoj:

Med zdravljenjem z atomoksetinom je treba pri otrocih in mladostnikih spremljati telesno rast in razvoj. Otroke in mladostnike, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, je treba spremljati in razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pri tistih, ki ne rastejo zadovoljivo ali ne pridobivajo zadovoljivo telesne mase.

Klinični podatki ne kažejo na škodljivi učinek atomoksetina na kognitivno delovanje ali spolno dozorevanje, vendar pa so razpoložljivi dolgoročni podatki omejeni. Zato je treba bolnike, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, skrbno spremljati.

Pojav ali poslabšanje komorbidne depresije, anksioznosti in tikov:

V nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih z ADHD in komorbidnimi kroničnimi motoričnimi tiki ali Tourettovo motnjo pri bolnikih, ki so prejeli atomoksetin, niso opazili poslabšanja tikov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V nadzorovani študiji pri adolescentnih bolnikih z ADHD in komorbidno hudo depresivno motnjo pri bolnikih, ki so prejeli atomoksetin, niso opazili poslabšanja depresije v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V dveh nadzorovanih študijah (eni pri pediatričnih bolnikih in drugi pri odraslih bolnikih) pri bolnikih z ADHD in komorbidno anksioznostjo pri bolnikih, ki so prejeli atomoksetin, niso opazili poslabšanja anksioznosti v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

V poročilih po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so jemali atomoksetin, redko poročali o anksioznosti ali depresivnem počutju in zelo redko o tiki (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki se zdravijo za ADHD z atomoksetinom, je treba spremljati glede pojava ali poslabšanja simptomov anksioznosti, depresivnega razpoloženja in depresije ali tikov.

Druge možnosti terapevtske uporabe:

Atomoksetin ni indiciran za zdravljenje epizod hude depresije in/ali anksioznosti, saj rezultati kliničnih preskušanj pri odraslih v teh primerih, kjer ADHD ni prisoten, niso pokazali učinka v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na atomoksetin

MAOI:

Atomoksetina ne smemo uporabljati skupaj z MAOI (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci CYP2D6 (SSRI-selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (npr. fluoksetin, paroksetin), kinidin, terbinafin):

Pri bolnikih, ki prejemajo ta zdravila, je izpostavljenost atomoksetinu približno 6- do 8-krat večja in $C_{ss\ max}$ okoli 3- do 4-krat večji, saj se primarno presnavlja s CYP2D6. Pri bolnikih, ki že jemljejo zdravila, ki zavirajo CYP2D6, bosta morda potrebna počasnejše višanje odmerka atomoksetina in nižji končni odmerki atomoksetina. Če predpišemo ali ukinemo zdravljenje z zaviralcem CYP2D6 po titraciji do ustreznega odmerka atomoksetina, moramo za vsakega bolnika ponovno oceniti klinični odziv in prenašanje zdravila, da ugotovimo, ali je potrebna prilagoditev odmerka.

Ker je *in vivo* tveganje za klinično pomembna povečanja izpostavljenosti atomoksetinu neznano, je pri bolnikih, ki so slabi presnavljalci CYP2D6, priporočena previdnost pri kombinaciji atomoksetina z močnimi zaviralci encimov citokroma P450, ki niso zaviralci CYP2D6.

Salbutamol (ali drugi beta₂ agonisti):

Bolnikom, ki prejemajo visoke odmerke nebuliziranega ali sistemske dajanega salbutamola (ali drugih beta₂ agonistov), je treba atomoksetin dajati previdno, saj lahko okrepi delovanje salbutamola na srčno-žilni sistem.

Ugotovili so nasprotujoče si podatke glede teh interakcij. Sistemske administrirane salbutamol (600 µg i.v. v 2 urah) v kombinaciji z atomoksetinom (60 mg dvakrat dnevno 5 dni) je povzročil povišanje srčnega utripa in krvnega tlaka. Ti učinki so bili najbolj okrepljeni ob začetnem sočasnem dajanju salbutamola in atomoksetina in so se vrnili k začetnim vrednostim po 8 urah. V ločeni študiji pri zdravih odraslih osebah azijskega rodu, ki so obsežno presnavljali atomoksetin, učinki standardnega inhalacijskega odmerka salbutamola (200 µg) na krvni tlak in srčni utrip niso bili zvišani s kratkotrajnim sočasnim dajanjem atomoksetina (80 mg enkrat dnevno 5 dni). Srčni utrip po večkratnih inhalacijah salbutamola (800 µg) je bil podoben ob ali brez prisotnosti atomoksetina.

Med sočasnim jemanjem atomoksetina in salbutamola (ali katerega drugega beta₂ agonista) je treba pozorno spremljati srčni utrip in krvni tlak. V primeru znatnega povečanja srčnega utripa in krvnega tlaka je odmerke teh zdravil pri sočasnem jemanju treba ustrezno prilagoditi.

Ob jemanju atomoksetina z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT (kot so nevroleptiki, antiaritmiki iz skupin IA in III, moksifloksacin, eritromicin, metadon, meflokin, triciklični antidepresivi, litij ali cisaprid), zdravili, ki povzročajo motnje v elektrolitskem ravnovesju (kot so tiazidni diuretiki), in zdravili, ki zavirajo CYP2D6, obstaja možnost povečanega tveganja za podaljšanje intervala QT.

Ob zdravljenju z atomoksetinom obstaja tveganje za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da znižajo prag za epileptične napade (kot so triciklični antidepresivi ali SSRI, nevroleptiki, fenotiazini ali butirofenoni, meflokin, klorokin, bupropion ali tramadol) (glejte poglavje 4.4). Prav tako je potrebna previdnost ob prenehanju sočasnega zdravljenja z benzodiazepini zaradi možnih epileptičnih napadov ob odtegnitvi.

Antihipertenzivi:

Atomoksetin je treba ob uporabi antihipertenzivov uporabljati previdno. Zaradi možnega povečanja krvnega tlaka lahko atomoksetin zmanjša učinkovitost antihipertenzivov/zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka. Pozornost je treba nameniti spremljanju krvnega tlaka in v primeru pomembnih sprememb krvnega tlaka oceniti zdravljenje z atomoksetinom ali antihipertenzivom.

Vazopresorji ali zdravila, ki zvišajo krvni tlak:

Zaradi možnih učinkov na krvni tlak je treba atomoksetin skupaj z vazopresorji ali zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (kot na primer salbutamol), uporabljati previdno. Pozornost je treba nameniti spremljanju krvnega tlaka in v primeru pomembnih sprememb krvnega tlaka oceniti zdravljenje z atomoksetinom ali presorskim zdravilom.

Zdravila, ki vplivajo na noradrenalin:

Zaradi možnosti aditivnih ali sinergičnih farmakoloških učinkov je treba zdravila, ki vplivajo na noradrenalin, in se dajejo sočasno z atomoksetinom, uporabljati previdno. Primeri vključujejo antidepresive, kot so na primer, imipramin, venlafaksin in mirtazapin, ali dekongestiva psevdoefedrin ali fenilefrin.

Zdravila, ki vplivajo na vrednost pH v želodcu:

Zdravila, ki povišujejo vrednost pH v želodcu (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid, omeprazol), niso vplivala na biološko uporabnost atomoksetina.

Zdravila, ki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine:

Z atomoksetinom in drugimi zdravili, ki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine, oboje v terapevtskih koncentracijah, so opravili študije izpodrivanja zdravil *in vitro*. Varfarin, acetilsalicilna kislina, fenitoin ali diazepam niso vplivali na vezavo atomoksetina na humane albumine. Podobno atomoksetin ni vplival na vezavo teh spojin na humane albumine.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih na splošno ne kažejo na neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Za atomoksetin so klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu, omejeni. Tovrstni podatki ne zadostujejo kot pokazatelj povezanosti ali pomanjkanja povezanosti med uporabo atomoksetina in neželenimi izidi nosečnosti in/ali dojenja. Atomoksetin smemo v nosečnosti uporabljati le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Atomoksetin in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko podgan. Ni znano, ali se atomoksetin izloča v materino mleko. Zaradi pomanjkanja podatkov se je treba v času dojenja jemanju atomoksetina izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatki o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev so omejeni. Atomoksetin ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Atomoksetin so v primerjavi s placebom povezali s povečanimi stopnjami utrujenosti, zaspanosti in omotičnosti pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Bolnikom moramo svetovati, naj bodo pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev previdni, dokler ne bodo prepričani, da atomoksetin ne vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pediatrična populacija

Povzetek varnostnega profila

V s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih so neželeni učinki, najpogosteje povezani z atomoksetinom, glavobol, bolečine v trebuhu¹ in zmanjšan apetit. O glavobolu so poročali pri 19 % bolnikov, o bolečinah v trebuhu pri 18 % bolnikov in o zmanjšanem apetitu pri 16 % bolnikov. Ti neželeni učinki le redko zahtevajo prekinitve uporabe zdravila (stopnja prekinitve uporabe zdravila je 0,1 % za glavobol, 0,2 % za bolečine v trebuhu in 0,0 % za zmanjšan apetit). Bolečine v trebuhu in zmanjšan apetit sta običajno prehodna.

Pri nekaterih bolnikih se je poleg zmanjšane apetita v zgodnji fazi zdravljenja pojavil zastoj v rasti v smislu pridobivanja telesne mase in višine. V povprečju so bolniki, zdravljeni z atomoksetinom, po začetnem zmanjšanem pridobivanju telesne mase in višine dosegli povprečno telesno maso in višino, kot so napovedali izhodiščni podatki za skupino pri dolgoročnem zdravljenju.

Pri približno 10 % do 11 % bolnikov se lahko pojavijo slabost, bruhanje in zaspanost², zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Te epizode so po resnosti običajno blage do zmerne ter prehodne in niso povzročile značilnega števila prekinitve uporabe zdravila (stopnje prekinitve uporabe zdravila ≤ 0,5 %).

V s placebom kontroliranih preskušanj pri otrocih in odraslih so bolniki, ki so jemali atomoksetin, doživeli povečanje srčnega utripa, sistolnega in diastolnega krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Zaradi njegovega učinka na noradrenergični tonus so pri bolnikih, ki so jemali atomoksetin, poročali o ortostatski hipotenziji (0,2 %) in sinkopi (0,8 %). Atomoksetin je treba previdno uporabljati pri kakršnih koli stanjih, ki bi lahko povzročila nagnjenost bolnikov k hipotenziji.

Naslednja preglednica neželenih učinkov temelji na poročanju o neželenih učinkih ter na laboratorijskih preiskavah iz kliničnih preskušanj in spontanah poročilih po prihodu zdravila na trg pri otrocih in mladostnikih:

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Ocena pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	anoreksija (izguba apetita)		
Psihiatrične motnje		razdražljivost, nihanje razpoloženja, nespečnost ³ , agitacija*, anksioznost, depresija in depresivno počutje*, tiki*	dogodki, povezani s samomorilnostjo, agresivnost, sovražnost, čustvena labilnost*, psihoza (vključno s halucinacijami)*	
Bolezni živčevja	glavobol, zaspanost ²	omotičnost	sinkopa, tremor, migrena, parestezija*, hipestezija*, epileptični napad**	
Očesne bolezni		midriaza	zamegljen vid	
Srčne bolezni			palpitacije, sinusna tahikardija, podaljšanje intervala QT**	
Žilne bolezni				Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (glejte poglavje 4.4)	

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu ¹ , bruhanje, slabost	zaprtje, dispepsija		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišan krvni bilirubin*	patološki/zvišani testi jetrne funkcije, zlatenica, hepatitis, poškodba jeter, akutna odpoved jeter*
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, pruritus, izpuščaji	čezmerno znojenje, alergijske reakcije	
Bolezni sečil				težave pri začetku uriniranja, zastajanje seča
Motnje reprodukcije in dojk				priapizem, bolečine v moških spolovilih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, letargija, bolečina v prsnem košu (glejte poglavje 4.4)	astenija	
Preiskave	zvišan krvni tlak ⁴ , zvišan srčni utrip ⁴	zmanjšanje telesne mase		

¹ Vključuje tudi bolečine v zgornjem delu trebušne votline, neugodje v želodcu, prebavne motnje in epigastrične motnje.

² Vključuje tudi sedacijo.

³ Vključuje začetno, srednjo in terminalno nespečnost (zgodnje jutranje zbujanje).

⁴ Podatki o srčnem utripu in krvnem tlaku izhajajo iz merjenja vitalnih znakov.

* Glejte poglavje 4.4.

** Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Slabi presnavljalci CYP2D6 (SP)

Naslednji neželeni učinki so se pojavljali vsaj pri 2 % bolnikov, ki so slabi presnavljalci (SP) CYP2D6, in so bili statistično značilno bolj pogosti pri bolnikih SP v primerjavi z bolniki, ki so obsežni presnavljalci (OP) CYP2D6: zmanjšanje apetita (24,1 % SP, 17,0 % OP); kombinirana nespečnost (vključno z nespečnostjo, srednje hudo nespečnostjo in začetno nespečnostjo, 14,9 % SP, 9,7 % OP); kombinirana depresija (vključno z depresijo, hudo depresijo, depresivnim simptomom, depresivnim razpoloženjem in disforijo, 6,5 % SP, 4,1 % OP); zmanjšanje telesne mase (7,3 % SP, 4,4 % OP); zaprtje (6,8 % SP, 4,3 % OP); tremor (4,5 % SP, 0,9 % OP); sedacija (3,9 % SP, 2,1 % OP); odrgnine (3,9 % SP, 1,7 % OP); enureza (3,0 % SP, 1,2 % OP); konjunktivitis (2,5 % SP, 1,2 % OP); sinkopa (2,5 % SP, 0,7 % OP); zgodnje jutranje zbujanje (2,3 % SP, 0,8 % OP); midriaza (2,0 % SP, 0,6 % OP). Naslednji dogodek ni ustrezal zgornjim merilom, a ga je treba omeniti: generalizirana anksiozna motnja (0,8 % SP, 0,1 % OP). Poleg tega je bilo v preskušanjih, ki so trajala do 10 tednov, zmanjšanje telesne mase bolj izraženo pri bolnikih SP (povprečno 0,6 kg pri OP in 1,1 kg pri SP).

Odrasli:

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih pri odraslih z ADHD so med zdravljenjem z atomoksetinom najpogosteje poročali o neželenih učinkih, povezanih z naslednjimi organskimi sistemi: prebavila, živčevje in psihiatrične motnje. Najbolj pogosto poročani neželeni učinki ($\geq 5\%$) so bili zmanjšanje apetita (14,9 %), nespečnost (11,3 %), glavobol (16,3 %), suha usta (18,4 %) in slabost (26,7 %). Večina teh neželenih učinkov je bila po resnosti blaga ali zmerna, hudi učinki, o katerih so najpogosteje poročali,

pa so bili slabost, nespečnost, utrujenost in glavobol. Če odrasli občutijo težave pri zadrževanju urina ali težave pri začetku uriniranja, moramo upoštevati možnost, da je to povezano z atomoksetinom.

Naslednja preglednica neželenih učinkov temelji na poročanju o neželenih učinkih ter na laboratorijskih preiskavah iz kliničnih preskušanj in spontanih poročilih po prihodu zdravila na trg pri odraslih:

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit			
Psihiatrične motnje	nespečnost ²	agitacija*, zmanjšanje libida, motnje spanja, depresija in depresivno počutje*, anksioznost	dogodki, povezani s samomorilnostjo*, agresivnost, sovražnost in čustvena labilnost*, neumornost, tiki*	psihoza (vključno s halucinacijami)*
Bolezni živčevja	glavobol	omotičnost, motnja okušanja, parestezija, zaspanost (vključno s sedacijo), tremor	sinkopa, migrena, hipestezija*	epileptični napad**
Očesne bolezni			zamegljen vid	
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija	podaljšanje intervala QT**	
Žilne bolezni		zardevanje, navali vročine	hladni distalni deli udov	Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni prebavil	suha usta, slabost	bolečine v trebuhu ¹ , zaprtje, dispepsija, napenjanje, bruhanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				patološki/zvišani testi jetrne funkcije, zlatenica, hepatitis, poškodba jeter, akutna odpoved jeter, zvišan krvni bilirubin *
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, povečano znojenje, izpuščaj	alergijske reakcije ⁴ , pruritus, koprivnica	

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični krči	
Bolezni sečil		disurija, pogosto uriniranje, težave pri začetku uriniranja, zastajanje seča	nujna potreba po uriniranju	
Motnje reprodukcije in dojk		dismenoreja, motnje ejakulacije, erektilna motnja, prostatitis, bolečine v moških spolovilih	nezmožnost ejakulacije, neredna menstruacija, nenormalen orgazem	priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost, letargija, napadi mrzlice, občutek živčnosti, razdražljivost, žeja	občutek mraza, bolečina v prsnem košu (glejte poglavje 4.4)	
Preiskave	zvišan krvni tlak ³ , zvišan srčni utrip ³	zmanjšanje telesne mase		

¹ Vključuje tudi bolečine v zgornjem delu trebušne votline, neugodje v želodcu, prebavne motnje in epigastrične motnje.

² Vključuje tudi začetno, srednjo in terminalno nespečnost (zgodnje jutranje zbujanje).

³ Podatki o srčnem utripu in krvnem tlaku izhajajo iz merjenja vitalnih znakov.

⁴ Vključuje anafilaktične reakcije in angionevrotični edem.

* Glejte poglavje 4.4.

** Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Slabi presnavljalci CYP2D6 (SP)

Naslednji neželeni učinki so se pojavljali vsaj pri 2 % bolnikov, ki so slabi presnavljalci (SP) CYP2D6, in so bili statistično značilno bolj pogosti pri bolnikih SP v primerjavi z bolniki, ki so obsežni presnavljalci (OP) CYP2D6: zamegljen vid (3,9 % SP, 1,3 % OP), suha usta (34,5 % SP, 17,4 % OP), zaprtje (11,3 % SP, 6,7 % OP), občutek živčnosti (4,9 % SP, 1,9 % OP), zmanjšan apetit (23,2 % SP, 14,7 % OP), tremor (5,4 % SP, 1,2 % OP), nespečnost (19,2 % SP, 11,3 % OP), motnje spanja (6,9 % SP, 3,4 % OP), srednja nespečnost (5,4 % SP, 2,7 % OP), terminalna nespečnost (3 % SP, 0,9 % OP), zastajanje urina (5,9 % SP, 1,2 % OP), erektilna motnja (20,9 % SP, 8,9 % OP), motnje ejakulacije (6,1 % SP, 2,2 % OP), povečano znojenje (14,8 % SP, 6,8 % OP), hladni distalni deli udov (3 % SP, 0,5 % OP).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Po prihodu zdravila na trg so poročali o akutnih in kroničnih prevelikih odmerjanjih atomoksetina samega, brez smrtnega izida. Simptomi, o katerih so najpogosteje poročali ob akutnem in kroničnem prevelikem odmerjanju, so bili simptomi, povezani s prebavili, zaspanost, vrtoglavica, tremor in nenormalno vedenje. Poročali so tudi o hiperaktivnosti in agitaciji. Opažali so tudi znake in simptome, skladne z blago do zmerno aktivacijo simpatičnega živčevja (npr. tahikardija, zvišan krvni tlak, midriaza, suha usta) ter prejeli poročila o pruritusu in izpuščaju. Večina dogodkov je bila blagih do zmernih. V nekaterih primerih prevelikega odmerjanja, ki so vključevala atomoksetin, so poročali o epileptičnih napadih ter zelo redko o podaljšanju intervala QT. Poročali so tudi o smrtnih, akutnih prevelikih odmerjanjih, ki so vključevala zaužitje atomoksetina s še najmanj enim drugim zdravilom. Izkušnje iz kliničnih preskušanj s prevelikimi odmerki atomoksetina so omejene.

Zdravljenje

Zagotoviti moramo prehodno dihalno pot. Aktivno oglje je lahko uporabno za omejevanje absorpcije, če bolnik pride v roku 1 ure po zaužitju. Priporočamo spremljanje delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Bolnika je treba spremljati še najmanj 6 ur. Ker se atomoksetin v veliki meri veže na beljakovine, ni verjetno, da bi bila dializa pri zdravljenju prevelikega odmerjanja koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki; psihostimulansi, učinkovine za zdravljenje hiperkinezije in učinkovine za obnavljanje celic CŽS; simpatomimetiki s centralnim delovanjem, oznaka ATC: N06BA09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Atomoksetin je visoko selektiven in močan zaviralec presinaptičnega prenašalca noradrenalina, njegovega predvidenega mehanizma delovanja, brez neposrednega vpliva na prenašalce serotonina ali dopamina. Atomoksetin ima minimalno afiniteto za druge noradrenergične receptorje ali za druge nevrottransmitorske prenašalce ali receptorje. Atomoksetin ima dva poglavitna oksidativna presnovka: 4-hidroksiatomoksetin in N-desmetilatomoksetin. 4-hidroksiatomoksetin je kot zaviralec prenašalca noradrenalina enako močan kot atomoksetin, a za razliko od atomoksetina kaže tudi nekaj zaviralne aktivnosti na prenašalcu serotonina. Vendar pa je verjetno kakršen koli vpliv na ta prenašalec majhen, saj se večina 4-hidroksiatomoksetina nadalje presnavlja tako, da je v plazmi navzoč v bistveno nižjih koncentracijah (1 % koncentracije atomoksetina pri obsežnih presnavljalcih in 0,1 % koncentracije atomoksetina pri slabih presnavljalcih). N-desmetilatomoksetin ima v primerjavi z atomoksetinom znatno manjšo farmakološko učinkovitost. V plazmi je v stanju dinamičnega ravnovesja navzoč v nižjih koncentracijah pri obsežnih presnavljalcih in v primerljivih koncentracijah kot izvorno zdravilo pri slabih presnavljalcih.

Atomoksetin ni psihostimulans in ni derivat amfetamina. V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji možnosti za zlorabo pri odraslih, kjer so primerjali učinke atomoksetina in placeba, atomoksetin ni bil povezan z vzorcem odziva, ki bi kazal poživljajoče ali evforične lastnosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Pediatrična populacija

Atomoksetin so preučevali v preskušanjih pri več kot 5000 otrok in mladostnikov z ADHD. Takojšnjo učinkovitost atomoksetina pri zdravljenju ADHD so najprej ugotovili v šestih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so trajala od šest do devet tednov. Znaki in simptomi ADHD so bili ocenjeni s primerjavo povprečne razlike pred in po zdravljenju bolnikov z

atomoksetinom in bolnikov, ki so prejeli placebo. V vsakem od šestih preskušanj je bil atomoksetin statistično značilno bolj učinkovit od placeba pri zmanjšanju znakov in simptomov ADHD.

Poleg tega so učinkovitost atomoksetina pri vzdrževanju simptomatskega odziva pokazali v 1-letnem s placebom kontroliranim preskušanju, v katerem je sodelovalo več kot 400 otrok in mladostnikov, primarno so ga izvajali v Evropi (približno 3 meseci akutnega zdravljenja z znanim zdravilom, ki jim je sledilo 9 mesecev dvojno slepega, s placebom kontroliranega vzdrževalnega zdravljenja). Delež bolnikov z relapsom po 1 letu je bil 18,7 % pri atomoksetinu oziroma 31,4 % pri placebu. Po 1 letu zdravljenja z atomoksetinom je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z atomoksetinom še dodatnih 6 mesecev, verjetnost za relaps ali delni ponovni pojav simptomov manjša v primerjavi z bolniki, ki so aktivno zdravljenje prekinili in začeli prejemati placebo (2 % oziroma 12 %). Pri otrocih in mladostnikih je treba pri dolgotrajnem zdravljenju redno ocenjevati vrednost nadaljevanja zdravljenja.

Atomoksetin je bil učinkovit kot enkratni odmerek na dan in kot deljeni odmerek, dajan zjutraj in pozno popoldne/zgodaj zvečer. Po presoji učiteljev in staršev je atomoksetin ob dajanju enkrat na dan pokazal statistično značilno zmanjšanje jakosti simptomov ADHD v primerjavi s placebom.

Aktivne primerjalne študije:

V randomiziranih, dvojno slepih, 6-tedenskih pediatričnih študijah z vzporedno skupino, kjer so ugotavljali neinferiornost atomoksetina v primerjavi s standardnim komparatorjem metilfenidatom s podaljšanim sproščanjem, je bil komparator povezan z boljšo odzivno hitrostjo glede na atomoksetin. Odstotek bolnikov, ki so bili razvrščeni kot odzivni, je bil 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoksetin) in 56,4 % (metilfenidat). Tako atomoksetin kot komparator sta bila statistično boljša od placeba in metilfenidat je bil statistično boljši od atomoksetina ($p = 0,016$). Ta študija je izključila bolnike, ki so bili neodzivni na stimulant.

Odrasla populacija

Zdravilo Atomoksetin Accord so preučevali v preskušanjih pri več kot 4800 odraslih, ki so ustrezali diagnostičnim kriterijem DSM-IV za ADHD. Takojšnjo učinkovitost atomoksetina pri zdravljenju odraslih so najprej ugotovili v šestih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so trajala od deset do šestnajst tednov. Znaki in simptomi so ADHD so bili ocenjeni s primerjavo povprečne razlike pred in po zdravljenju bolnikov z atomoksetinom in bolnikov, ki so prejeli placebo. V vsakem od šestih preskušanj je bil atomoksetin statistično značilno bolj učinkovit od placeba pri zmanjšanju znakov in simptomov ADHD (preglednica X). Bolniki, zdravljeni z atomoksetinom, so imeli ob koncu zdravljenja statistično značilno večje izboljšanje resnosti simptomov (CGI-S) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v vseh šestih akutnih študijah, kakor tudi statistično značilno večje izboljšanje delovanja v povezavi z ADHD v vseh treh akutnih študijah, v katerih so to preučevali (preglednica X). Dolgoročna učinkovitost je bila potrjena v dveh 6-mesečnih študijah, kontroliranih s placebom, tretja študija pa tega ni pokazala (preglednica X).

Preglednica X Povprečne razlike v merilih učinkovitosti pri s placebom kontroliranih preskušanjih

		Razlike pred in po zdravljenju pri bolnikih z vsaj enim rezultatom po začetku zdravljenja (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV ali AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Študija	Zdravljenje	N	Povprečna razlika	p-vrednost	Povprečna razlika	p-vrednost	Povprečna razlika	p-vrednost
Akutne študije								
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 PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-1,0 -0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8,7 -5,6	< 0,001	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10,7 -7,2	< 0,001	-1,1 -0,7	< 0,001	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14,3 -8,8	< 0,001	-1,3 -0,8	< 0,001	12,83 8,20	< 0,001
Dolgoročne študije								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14,3 -8,3	< 0,001	-1,2 -0,7	< 0,001	-	-

Okrajšave: AAQoL = *Adult ADHD Quality of Life Total Score* (ocena kakovosti življenja odraslih z ADHD); AISRS = *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score* (rezultat po lestvici ocene simptomov raziskovalcev za odrasle z ADHD); ATX = atomoksetin; CAARS-Inv:SV = *Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score* (Connersova lestvica za odrasle z ADHD, končni presejalni rezultat po raziskovalčevi oceni simptomov ADHD); CGI-S = *Clinical Global Impression of Severity* (klinična globalna ocena težavnosti); LOCF = *last observation carried forward* (naprej prenešeno zadnje opažanje); PBO = placebo.

^a Lestvice simptomov ADHD; rezultati za študijo LYBY so za AISRS; rezultati za vse ostale so za CAARS-Inv:SV.

Pri analizah občutljivosti z uporabo metode prenosa opaženih rezultatov začetka zdravljenja za bolnike brez meritve (vsi bolniki, ki so prejeli zdravljenje) so bili rezultati skladni z rezultati v preglednici X.

Pri analizah klinično pomembnega odziva v vseh šestih akutnih in obeh uspešnih dolgoročnih študijah, v katerih se uporabljali različne *a priori in post hoc* definicije, so imeli bolniki, zdravljeni z atomoksetinom, konsistentno statistično pomembne večje stopnje odziva v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica Y).

Preglednica Y Število (n) in odstotek bolnikov, ki so ustrezali kriterijem za odziv v zbirnih s placebom kontroliranih študijah

Zdravljenje skupine	Odziv, definiran z vsaj 1 točko izboljšanja po CGI-S			Odziv, definiran s 40-odstotnim izboljšanjem po CAARS-Inv:SV na koncu zdravljenja		
	N	n (%)	p-vrednost	N	n (%)	p-vrednost
Zbirne akutne študije^a						
ATX	640	401 (62,7 %)	< 0,001	841	347 (41,3 %)	< 0,001
PBO	652	283 (43,4 %)		851	215 (25,3 %)	
Zbirne dolgoročne študije^a						
ATX	758	482 (63,6 %)	< 0,001	663	292 (44,0 %)	< 0,001
PBO	611	301 (49,3 %)		557	175 (31,4 %)	

^aVključuje vse študije iz preglednice X, razen: analiza akutne študije odziva po CGI-S izključuje 2 študiji pri bolnikih s komorbidnimi motnjami (LYBY, LYDQ); analiza akutne študije odziva po CAARS izključuje eno študijo, kjer lestvica CAARS ni bila upoštevana (LYBY).

V dveh izmed akutnih študij so bili preiskovani bolniki z ADHD in komorbidnim alkoholizmom ali motnjo socialne anksioznosti in v obeh so se simptomi ADHD izboljšali. V študiji s komorbidno zlorabo alkohola ni bilo razlik med uporabo atomoksetina in placeba kar zadeva vedenje, povezano z

uživanjem alkohola. V študiji s komorbidno anksioznostjo se komorbidno stanje anksioznosti pri zdravljenju z atomoksetinom ni poslabšalo.

Učinkovitost atomoksetina pri vzdrževanju odziva simptomov je bila pokazana v študiji, v kateri so bili bolniki, ki so ustrezali kriterijem za klinično pomemben odziv (določen po izboljšanju glede na obe lestvici CAARS-Inv:SV in CGI-S) po začetnem 24-tedenskem aktivnem obdobju zdravljenja, randomizirani za prejemanje atomoksetina ali placeba še dodatnih 6 mesecev dvojno slepega zdravljenja. Ob koncu dodatnih 6 mesecev je bil delež bolnikov, ki so obdržali klinično pomemben odziv večji pri bolnikih, ki so prejeli atomoksetin (64,3 %), kakor pri tistih, ki so prejeli placebo (50,0 %; $p = 0,001$). Pri bolnikih, zdravljenih z atomoksetinom, se je pokazalo statistično značilno boljše vzdrževanje delovanja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kar je pokazala manjša povprečna razlika po AAQoL (*Adult ADHD Quality of Life Total Score* – ocena kakovosti življenja odraslih z ADHD) v 3-mesečnih intervalih ($p = 0,003$) in v 6-mesečnih intervalih ($p = 0,002$).

Študija QT/QTc

V temeljiti študiji QT/QTc, ki so jo izvedli pri zdravih odraslih, ki so slabo presnavljali CYP2D6 (SP), so pokazali, da se pri zaužitju do 60 mg atomoksetina dvakrat dnevno pri največji pričakovani koncentraciji učinek atomoksetina na interval QTc ni bistveno razlikoval od placeba. Pri intervalu QTc je pri povečani koncentraciji atomoksetina prišlo do majhnega povečanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika atomoksetina pri otrocih in mladostnikih je podobna farmakokinetiki pri odraslih. Farmakokinetike atomoksetina pri otrocih, mlajših od 6 let, niso preučevali.

Absorpcija

Atomoksetin se po peroralnem dajanju hitro in skoraj povsem absorbira, povprečno največjo opaženo plazemsko koncentracijo (C_{max}) dosega približno 1 do 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost atomoksetina po peroralnem dajanju obsega vrednosti od 63 % do 94 %, odvisno od razlik med posamezniki v skromni presnovi prvega prehoda. Atomoksetin lahko dajemo s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Atomoksetin se obsežno porazdeli in se v veliki meri (98 %) veže na plazemske beljakovine, primarno na albumin.

Biotransformacija

Atomoksetin je biološki transformaciji podvržen primarno po encimski poti citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Posamezniki z zmanjšano aktivnostjo te poti (slabi presnavljalci) predstavljajo približno 7 % bele populacije in imajo v primerjavi z osebami z normalno aktivnostjo (obsežni presnavljalci) višje plazemske koncentracije atomoksetina. Pri slabih presnavljalcih je AUC atomoksetina približno 10-krat večji in $C_{ss,max}$ približno 5-krat večji kot pri obsežnih presnavljalcih. Poglavitni nastali oksidativni presnovek je 4-hidroksiatomoksetin, ki se hitro glukuronidira. 4-hidroksiatomoksetin je enako močan kot atomoksetin, vendar je v plazmi navzoč v bistveno nižjih koncentracijah. Čeprav 4-hidroksiatomoksetin primarno nastane s CYP2D6, lahko pri posameznikih brez aktivnosti CYP2D6 nastaja s številnimi drugimi encimi citokroma P450, le počasneje. Atomoksetin v terapevtskih odmerkih ne zavira ali inducira CYP2D6.

Encimi citokroma P450: atomoksetin ni povzročil klinično pomembnega zaviranja ali indukcije encimov citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 in CYP2C9.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja atomoksetina po peroralnem dajanju je 3,6 ure pri obsežnih presnavljalcih in 21 ur pri slabih presnavljalcih. Atomoksetin se izloča primarno v obliki 4-hidroksiatomoksetin-O-glukuronid, zlasti v urinu.

Linearnost/nelinearnost:

Farmakokinetika atomoksetina je linearna prek razpona preučevanih odmerkov pri obsežnih in slabih presnavljalcih.

Posebne skupine bolnikov:

Okvarjeno delovanje jeter vpliva na zmanjšan očistek atomoksetina, večjo izpostavljenost atomoksetinu (2-krat povečan AUC pri zmerni okvari in 4-krat pri hudi okvari) ter podaljšan razpolovni čas izvornega zdravila v primerjavi z zdravimi kontrolami z enakim genotipom obsežnega presnavjalca s CYP2D6. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro delovanja jeter (Child Pugh razred B in C) je potrebno prilagoditi začetni in končni odmerek (glejte poglavje 4.2).

Povprečne plazemske koncentracije atomoksetina pri osebah s končno odpovedjo ledvic (*End Stage Renal Disease*, ESRD) so bile na splošno višje od povprečja pri zdravih kontrolah, kar je prikazano s povišanji C_{max} (7 % razlika) in $AUC_{0-\infty}$ (približno 65 % razlika). Po prilagoditvi glede na telesno maso so razlike med skupinama zmanjšane. Farmakokinetika atomoksetina in njegovih metabolitov pri posameznikih z ESRD nakazuje, da prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Glede na omejitve odmerka zaradi kliničnega (ali pretiranega farmakološkega) odziva živali na zdravilo v kombinaciji s presnovnimi razlikami med vrstami, so največji odmerki, ki so jih živali v nekliničnih študijah še prenašale, privedli do izpostavljenosti atomoksetinu, podobnih ali rahlo višjih od tistih, ki jih dosežejo slabi presnavjalci s CYP2D6 ob največjem priporočenem dnevnem odmerku.

Pri mladih podganah so opravili študijo za vrednotenje učinkov atomoksetina na rast in vedenjski ter spolni razvoj. Opazali so rahle zakasnitve pojava odprtja nožnice (vsi odmerki) in ločevanja prepucija (≥ 10 mg/kg/dan) ter rahlo zmanjšanje mase nadmodka in števila semenčic (≥ 10 mg/kg/dan); ni pa vplival na plodnost ali funkcije razmnoževanja. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

Brejm kuncem so z gavažo dajali do 100 mg/kg/dan atomoksetina vse obdobje organogeneze. Pri tem odmerku so v 1 od 3 študij opazali zmanjšanje števila živih plodov, povečanje zgodnje resorpcije, rahlo povečanje incidence atipičnega izvora karotidne arterije in odsotnost subklavialne arterije. Te ugotovitve so opazali pri odmerkih, ki so povzročali rahlo toksičnost za samico. Incidenca teh ugotovitev je v okviru preteklih kontrolnih vrednosti. Odmerek brez učinka za te ugotovitve je bil 30 mg/kg/dan. Izpostavljenost (AUC) nevezanemu atomoksetinu pri zajcih pri odmerku 100 mg/kg/dan je bila približno 3,3-kratnik (obsežni presnavjalci CYP2D6) in 0,4-kratnik (slabi presnavjalci CYP2D6) izpostavljenosti pri človeku pri največjem dnevnem odmerku 1,4 mg/kg/dan. Ugotovitve v eni od treh študij pri kuncih so bile dvoumne in njihov pomen za človeka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

predgelirani koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
dimetikon

Ovojnica kapsule

Atomoksetin Accord 10 mg trde kapsule
želatina
natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)

Atomoksetin Accord 18 mg trde kapsule
želatina

natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Atomoksetin Accord 25 mg trde kapsule

želatina
natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Atomoksetin Accord 40 mg trde kapsule

želatina
natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Atomoksetin Accord 60 mg trde kapsule

želatina
natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

Atomoksetin Accord 80 mg trde kapsule

želatina
natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Atomoksetin Accord 100 mg trde kapsule

želatina
natrijev lavrilsulfat (E487)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

glazura šelaka 45 % (20 % zaestreno)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonasta škatla s prozornimi pretisnimi omoti iz PVC/PE/PCTFE-aluminijaste folije ali s pretisnimi omoti iz PA/AL/PVC-aluminijaste folije.

Velikosti pakiranj: 7, 28, 50, 56, 60 in 100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7, Warszawa, Mazowieckie, 02-677, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02743/001-084

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8.9.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.10.2018