

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

STRATTERA 10 mg trde kapsule
STRATTERA 18 mg trde kapsule
STRATTERA 25 mg trde kapsule
STRATTERA 40 mg trde kapsule
STRATTERA 60 mg trde kapsule
STRATTERA 80 mg trde kapsule
STRATTERA 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula:

STRATTERA 10 mg vsebuje 10 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida,
STRATTERA 18 mg vsebuje 18 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida,
STRATTERA 25 mg vsebuje 25 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida,
STRATTERA 40 mg vsebuje 40 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida,
STRATTERA 60 mg vsebuje 60 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida,
STRATTERA 80 mg vsebuje 80 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida,
STRATTERA 100 mg vsebuje 100 mg atomoksetina v obliki atomoksetinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula, trda

STRATTERA 10 mg: trde kapsule, neprozorno bele, s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3227" in "10 mg", dolžine približno 15,5–16,1 mm.
STRATTERA 18 mg: trde kapsule, zlate (pokrovček) in neprozorno bele (telo), s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3238" in "18 mg", dolžine približno 15,5–16,1 mm.
STRATTERA 25 mg: trde kapsule, neprozorno modre (pokrovček) in neprozorno bele (telo), s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3228" in "25 mg", dolžine približno 15,5–16,1 mm.
STRATTERA 40 mg: trde kapsule, neprozorno modre, s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3229" in "40 mg", dolžine približno 15,5–16,1 mm.
STRATTERA 60 mg: trde kapsule, neprozorno modre (pokrovček) in zlate (telo), s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3239" in "60 mg", dolžine približno 17,5–18,1 mm.
STRATTERA 80 mg: trde kapsule, neprozorno rjave (pokrovček) in neprozorno bele (telo), s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3250" in "80 mg", dolžine približno 17,5–18,1 mm.
STRATTERA 100 mg: trde kapsule, neprozorno rjave, s črnilom vtisnjenim napisom "Lilly 3251" in "100 mg", dolžine približno 19,2–19,8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Strattera je indicirano za zdravljenje motnje pomanjkljive 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 z zdravilom Strattera 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 ali smernicami v ICD.

Pri odraslih je potrebno najprej potrditi prisotnost simptomov ADHD, ki so se pojavljali že v otroštvu. Zaželeno je dodatna potrditev s strani tretje osebe in zdravljenje z zdravilom Strattera 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 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 poslovnem 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 Strattera lahko kot enkratni dnevni odmerek dajemo zjutraj. Bolnikom, ki ne dosežejo zadovoljivega kliničnega odziva (prenosljivost [npr. slabost ali zaspanost] ali učinkovitost) ob jemanju zdravila Strattera 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 Strattera 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 Strattera 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 Strattera 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 potrebno 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 potrebno redno spremljati z merjenjem krvnega tlaka in srčnega utripa, ki se zabeležita po vsaki prilogoditvi odmerka in nato vsaj vsakih 6 mesecev. Pri pediatričnih bolnikih je priporočena uporaba centilnega grafa. Za odrasle je potrebno upoštevati trenutno veljavne smernice za hipertenzijo (glejte poglavje 4.4).

Ukinitev zdravljenja:

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

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

Posebne populacije

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 odmere mg/kg ni bilo razlik. Zdravilo Strattera 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.

Starejša populacija: uporaba atomoksetina pri bolnikih, starejših od 65 let, ni bila ocenjena.

Pediatrična populacija, mlajša od 6 let:

Varnosti in učinkovitosti zdravila Strattera pri otrocih, mlajših od 6 let, niso ugotavljali. Zato zdravila Strattera pri otrocih, mlajših od 6 let, ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Zdravilo Strattera lahko dajemo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli 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 Posebna opozorila in previdnostne ukrepe za Učinke na srčno-žilni sistem). Hude srčno-žilne bolezni lahko vključujejo hudo hipertenzijo, srčno odpoved, arterijsko okluzivno bolezen, angino pectoris, hemodinamično signifikantno kongenitalno srčno bolezen, kardiomiopatije, miokardni infarkt, možnost smrtno nevarne aritmije in kanalopatije (bolezni, ki jih povzroči nepravilno delovanje ionskih kanalov). Huda možgansko-žilna obolenja lahko vključujejo možgansko anevrizmo ali možgansko kap.

Atomoksetina ne smemo uporabljati pri bolnikih, ki imajo ali so imeli feokromocitom (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostne ukrepe za Učinke na srčno-žilni sistem).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vedenje povezano s samomori

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 motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD), morate natančno spremljati za pojav ali poslabšanje samomorilnega vedenja.

Nenadna smrt in prej obstoječe nepravilnosti na srcu

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 (puls) 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 hiperkinetični 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 počasnih ali postopno naraščajočih sprememb. Dolgoročno lahko počasne 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, potrebno 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 potrebno 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 potrebno upoštevati trenutno veljavne smernice za hipertenzijo.

Atomoksetina ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi ali možgansko-žilnimi boleznimi (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije – hude srčno-žilne in možgansko-žilne bolezni). Atomoksetin je treba pri bolnikih, pri katerih je možno poslabšanje že prisotnih stanj ob povišanju krvnega tlaka in srčnega utripa, ter 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 potrebno 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 kateremkoli stanju, ki lahko povzroči nagnjenost bolnikov k hipotenziji ali stanju, povezanem s hitrim srčnim utripom ali spremembo krvnega tlaka, je treba atomoksetin uporabljati previdno.

Učinki na možgansko-žilni sistem

Bolnike z dodatnimi faktorji tveganja za možgansko-žilni sistem (kot na primer preteklost srčno-žilne bolezni, sočasno jemanje zdravil, ki zvišajo krvni tlak) je potrebno po začetku zdravljenja z atomoksetinom ob vsakem obisku pregledati za nevrološkimi znaki in simptomi.

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 Strattera, oziroma ga ne smejo začeti ponovno jemati.

Psihotični ali manični simptomi

Atomoksetin v običajnih odmerkih je lahko vzrok za nujno zdravljenje psihotičnih ali maničnih simptomov, npr. halucinacij, zmotnih prepričanj, manij ali agitacije pri bolnikih, ki v preteklosti niso imeli psihotične bolezni ali manije. Če se taki simptomi pojavijo, je potrebno razmisliti o možni vzročni vlogi atomoksetina ter o prekinitvi zdravljenja. Možnost, da bo zdravilo Strattera povzročilo poslabšanje prej obstoječih psihotičnih ali maničnih simptomov, ne more biti izključena.

Nasilno vedenje, sovražnost ali čustvena labilnost

Sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotno vedenje in jeza) je bila v kliničnih preskušanjih pogostejše opažena pri otrocih, mladostnikih in odraslih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Strattera, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Čustvena labilnost je bila v kliničnih preskušanjih pogostejše opažena pri otrocih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Strattera, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Bolnike morate natančno spremljati za pojav ali poslabšanje nasilnega vedenja, sovražnosti ali čustvene labilnosti.

Možne alergijske reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali atomoksetin, so poročali o občasnih alergijskih reakcijah, vključujoč anafilaktične reakcije, izpuščaje, angionevrotski edem in koprivnico.

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 pogostnosti epileptičnih napadov, kjer ne najdemo drugega vzroka, je treba pretehtati ukinitve 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 znižanju 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 adolescentih 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. Pri 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 postmarketinških poročilih so pri bolnikih, ki so jemali atomoksetin, redko poročali o anksioznosti ali depresivnem počutju in zelo redko o tiki (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo za ADHD z atomoksetinom, je potrebno spremljati pojav ali poslabšanje simptomov anksioznosti, depresivnega počutja in depresije ali tikov.

Pediatrična populacija, mlajša od 6 let

Ker učinkovitost in varnost v tej starostni skupini nista bili ugotovljeni, zdravila Strattera ne smete uporabljati pri bolnikih, mlajših od 6 let.

Druge možnosti terapevtske uporabe

Zdravilo Strattera ni indicirano za zdravljenje epizod velike 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-ji (npr. fluoksetin, paroksetin, kvinidin, terbinafin

Pri bolnikih, ki prejemajo ta zdravila, je AUC atomoksetina približno 6- do 8-krat in C_{ss}, maksimalni 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 odmerek atomoksetina. Če predpišemo ali ukinemo zdravljenje z zaviralcem CYP2D6 po titraciji do ustreznega odmerka atomoksetina, moramo za vsakega bolnika ponovno oceniti klinični odgovor 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, drugih kot CYP2D6.

Salbutamol (ali drugi beta-2 agonisti)

Bolnikom, ki prejemajo visoke odmerke nebuliziranega ali sistemske dajane (peroralno ali intravensko) salbutamola (ali drugih beta-2 agonistov), je treba atomoksetin dajati previdno, saj lahko okrepi delovanje salbutamola na srčnožilni sistem.

Ugotovili so nasprotujoče si podatke glede kontraindikacij. Sistemske dan salbutamol (600 mikrogramov i.v. v 2 urah) v kombinaciji z atomoksetinom (60 mg dvakrat dnevno 5 dni) je povzročil zvišanja srčne frekvence 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 študiji pri zdravih odraslih osebah azijskega rodu, ki so obsežno presnavljali atomoksetin, učinki standardnega inhalacijskega odmerka salbutamola (200 mikrogramov) na krvni tlak in srčno frekvenco niso bili klinično značilni v primerjavi z intravenskim dajanjem ter niso bili zvišani s kratkotrajnim sočasnim dajanjem atomoksetina (80 mg enkrat dnevno, 5 dni). Srčna frekvenca po večkratnih inhalacijah salbutamola (800 mikrogramov) je bila podobna ob ali brez prisotnosti atomoksetina. Med sočasnim jemanjem atomoksetina in salbutamola (ali katerega drugega beta-2 agonista) je potrebno pozorno spremljati srčni utrip in krvni tlak. V primeru znatnega povečanja srčnega utripa in krvnega tlaka je odmerke teh zdravil pri sočasnem jemanju potrebno 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 podaljšanja intervala QT.

Ob zdravljenju z atomoksetinom obstaja tveganje za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko 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 previdnosti ob prenehanju sočasnega zdravljenja z benzodiazepini zaradi možnih odtegnitvenih učinkov.

Antihipertenzivi

Atomoksetin je potrebno ob uporabi antihipertenzivov uporabljati previdno. Zaradi možnega povečanja krvnega tlaka lahko atomoksetin zmanjša učinkovitost antihipertenzivov / zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka. Potrebno je previdno spremljanje krvnega tlaka in v primeru signifikantnih sprememb krvnega tlaka morda pregled zdravljenja z atomoksetinom ali antihipertenzivom.

Presorska zdravila ali zdravila, ki zvišajo krvni tlak

Zaradi možnih učinkov na krvni tlak je treba atomoksetin skupaj s presorskimi zdravili ali zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (kot na primer salbutamol), previdno uporabljati. Potrebno je previdno spremljanje krvnega tlaka in v primeru signifikantnih sprememb krvnega tlaka morda pregled zdravljenja z atomoksetinom ali presorskim zdravilom.

Zdravila, ki vplivajo na noradrenalin

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

Zdravila, ki vplivajo na pH vrednost v želodcu

Zdravila, ki povišujejo pH vrednost 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 potrebno v času dojenja jemanju atomoksetina izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatki o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji so omejeni. Zdravilo Strattera ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Atomoksetin se v primerjavi s placebom povezuje 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 glavobol, bolečine v trebuhu¹ in zmanjšan apetit neželeni učinki, najpogostejše povezani z atomoksetinom in

o katerih so poročali pri 19 %, 18 % oziroma 16 % bolnikov. Ti neželeni učinki le redko zahtevajo prenehanje jemanja zdravila (stopnja prenehanja jemanja zdravila je 0,1 % za glavobol, 0,2 % za bolečine v trebuhu oziroma 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 pojavi slabost, bruhanje in zaspanost², zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Vendar so te epizode običajno blage do zmerne ter prehodne in niso povzročile značilnega števila prenehanj jemanja zdravila (stopnje prenehanja jemanja zdravila $\leq 0,5$ %).

V s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in odraslih so bolniki, ki so jemali atomoksetin, doživeli povečanje srčne frekvence, 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 kakršnihkoli stanjih, ki bi lahko povzročila nagnjenost bolnikov k hipotenziji.

Naslednja preglednica neželenih učinkov temelji na poročanju o neželenih učinkih ter na laboratorijskih preiskavah kliničnih preskušanj in na spontanah poročanjih po pojavu zdravila na trgu pri otrocih in mladostnikih:

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Ocena pogostosti: 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 ($< 1/10.000$).

Razred organskega sistema	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 $< 1/1.000$)
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	anoreksija (izguba apetita)		
Psihiatrične motnje		razdražljivost, nihanje razpoloženja, nespečnost ³ , agitiranost*, 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*, hipoestezija*, epileptični napad**	
Očesne bolezni		midriaza	zamegljen vid	
Srčne bolezni			palpitacije, sinusna tahikardija, podaljšanje intervala QT**	
Žilne bolezni				Raynaudov fenomen
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu ¹ , bruhanje, slabost	zaprtje, dispepsija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (glejte poglavje 4.4)	
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, srbež, izpuščaj	povečano znojenje, alergijske reakcije	
Bolezni sečil				težave pri začetku uriniranja, zastajanje seča
Motnje				priapizem,

reprodukcije in dojk				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 vključno z bolečinami v zgornjem delu trebušne votline, razdražen želodec, prebavne motnje in epigastrične motnje

² vključno s sedacijo

³ vključno z začetno, srednjo in terminalno nespečnostjo (zgodnje jutranje zburjanje)

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); tresenje (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 zburjanje (2,3 % SP, 0,8 % OP); midriaza (2,0 % SP, 0,6 % OP). Naslednji dogodek ni ustrezal zgornjim merilom, a ga je potrebno omeniti: splošna motnja anksioznosti (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

Pri kliničnih preskušanjih na odraslih z ADHD so med zdravljenjem z atomoksetinom najpogosteje poročali o neželenih učinkih, povezanih z naslednjimi razredi organskih sistemov: prebavila, živčevje in psihiatrične motnje. Najbolj pogosto poročani neželeni učinki (≥ 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, resni 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 mokrenja, moramo upoštevati možnost, da je to povezano z atomoksetinom.

Naslednja preglednica neželenih učinkov temelji na poročanju o neželenih učinkih ter na laboratorijskih preiskavah kliničnih preskušanj in na spontanah poročanjih po pojavu zdravila na trgu pri odraslih:

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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 ($< 1/10.000$).

Razred organskega sistema	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)
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit			
Psihiatrične motnje	nespečnost ²	agitiranost*, 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, sprememba okušanja, parestezija, zaspanost (vključno s sedacijo), tremor	sinkopa, migrena, hipoestezija*	epileptični napad**
Očesne bolezni			zamegljen vid	
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija	podaljšanje intervala QT**	
Žilne bolezni		zardevanje, navali vročine	periferno mraženje	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 , srbež, koprivnica	
Bolezni mišično-skeletnega sistema			mišični krči	

in vezivnega tkiva				
Bolezni sečil		težave pri uriniranju, boleče uriniranje, težave pri začetku uriniranja, zastajanje seča	urgentna mikcija	
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 nelagodja, razdražljivost, žej	občutek mraza, bolečina v prsnem košu (glejte poglavje 4.4)	
Preiskave	zvišan krvni tlak ³ , zvišan srčni utrip ³	zmanjšanje telesne mase		

¹ vključno z bolečinami v zgornjem delu trebušne votline, razdražen želodec, prebavne motnje in epigastrične motnje

² vključno z začetno, srednjo in terminalno nespečnostjo (zgodnje jutranje zburjanje)

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

⁴ vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angionevrotskim edemom

* 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 nelagodja (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), periferno mrazenje (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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Po uvedbi 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 agitiranosti. Opažali so tudi znake in simptome, skladne z blago do zmerno aktivacijo simpatičnega živčevja (npr. tahikardija, zvišan krvni tlak, midriaza, tahikardija, suha usta) ter prejeli poročila o srbežu in izpuščaju. Vsi bolniki so si po teh dogodkih opomogli. 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 potrebno 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, 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 nevrotransmitorske 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 kakršenkoli 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 izvirno 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

Zdravilo Strattera so preučevali v preskušanjih pri več kot 5000 otrok in mladostnikov z ADHD. Akutno učinkovitost zdravila Strattera pri zdravljenju ADHD so najprej ugotovili v šestih randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so trajala šest do devet tednov. Znake in simptome ADHD so vrednotili s primerjavo povprečne spremembe od izhodišča do končne točke pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Strattera ali placebo. V vsakem od šestih preskušanj je bil atomoksetin statistično značilno boljši kot placebo pri ublažitvi znakov in simptomov ADHD.

Poleg tega so učinkovitost atomoksetina pri vzdrževanju simptomatskega odziva pokazali v 1-letnem s placebom kontroliranem 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 % oziroma 31,4 % (pri atomoksetinu oziroma 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.

Zdravilo Strattera je bilo učinkovito kot enkratni odmerek na dan in kot deljeni odmerek, dajan zjutraj in pozno popoldne/zgodaj zvečer. Po presoji učiteljev in staršev je zdravilo Strattera ob dajanju enkrat na dan pokazalo 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 Strattera so preučevali v preskušanjih na prek 4800 odraslih, ki so ustrezali diagnostičnim kriterijem DSM-IV za ADHD. Takojšnja učinkovitost zdravila Strattera pri zdravljenju odraslih je bila pokazana v šestih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so trajala od 10 do 16 tednov. Znaki in simptomi so ADHD so bili ocenjeni s primerjavo srednje razlike pred in po zdravljenju bolnikov z atomoksetinom in bolnikov, ki so prejeli placebo. V vseh od šestih preskušanj je bil atomoksetin statistično značilno bolj učinkovit od placeba pri zmanjšanju znakov in simptomov ADHD. (Tabela 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 preskušanjih, kakor tudi statistično

značilno večje izboljšanje delovanja v povezavi z ADHD v vseh treh akutnih študijah, v katerih so to preučevali. (Tabela X). Dolgoročna učinkovitost je bila potrjena v dveh 6-mesečnih študijah, kontroliranih s placebom, eno študija pa tega ni pokazala. (Tabela X).

Tabela X Srednja razlika v merilih učinkovitosti pri s placebom kontroliranih preskušanih

		Razlike pred in po zdravljenju pri bolnikih z vsaj enim rezultatom po začetku zdravljenja (LOCF)							
		N	CAARS-Inv:SV ali AISRS ^a		CGI-S		AAQoL		
študija	zdravljenje			Srednja razlika	p-vrednost	Srednja razlika	p-vrednost	Srednja 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	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		
Dolgoročne študije									
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				

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 zdravilo) so bili rezultati skladni z rezultati v Tabeli X,

Pri analizah klinično pomembnega odgovora v vseh šestih akutnih in obeh uspešnih dolgoročnih študijah, z uporabo različnih *a priori* in *post hoc* definicij so bolniki, zdravljeni z atomoksetinom imeli konsistentno in statistično večje stopnje odziva v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (Tabela Y).

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

skupina zdravljenje	Odziv, definiran z vsaj 1 točko izboljšanja po CGI-S			Odziv, definiran s 40 % 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 Tabele 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 družbene anksioznosti, v obeh so se simptomi ADHD izboljšali. V študiji s komorbidno zlorabo alkohola ni bilo razlik med uporabo atomoksetina in placeba, nanašajoč se na obnašanje povezano z uporabo 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, kjer so bolniki, ki so ustrezali kriterijem za klinično pomemben odziv (določen po izboljšanju glede na obe lestvici CAARS-Inv:SV in CGI-S) po 24-mesečnem aktivnem obdobju zdravljenja, bili randomizirani za prejemanje atomoksetina 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 srednja 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 obsežni študiji na QT/QTc, ki so jo izvedli pri zdravih odraslih, ki so slabo presnavljali CYP2D6 (poor metabolisers, PM), so pokazali, da pri zaužitju 60 mg atomoksetina dvakrat dnevno pri največji pričakovani koncentraciji učinek atomoksetina na QTc interval ni bil singifikantno različen od placeba. Pri QTc intervalu 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.

Farmakokinetične študije so pokazale, da so kapsule in peroralna raztopina atomoksetina bioekvivalentne.

Absorpcija: Atomoksetin se po peroralnem dajanju hitro in skoraj povsem absorbira, povprečno največjo opazovano 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}, maksimalni okoli 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 populacije

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 prvotnega zdravila v primerjavi z zdravimi kontrolami z enakim genotipom obsežnega presnavljalca 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-∞} (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 se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Glede na omejitve odmerka zaradi kliničnega (ali pretiranega farmakološkega) odgovora živali na zdravilo v kombinaciji s presnovnimi razlikami med vrstami, so maksimalni odmerki, ki so jih živali v nekliničnih študijah še prenašale, privedli do izpostavljenosti atomoksetinu, podobnih ali rahlo višjih od tistih, ki jih dosežejo slabi presnavljalci s CYP2D6 ob maksimalnem priporočenem dnevnem odmerku.

Pri mladih podganah so opravili študijo za vrednotenje učinkov atomoksetina na rast in vedenjski ter spolni razvoj. Opažali so rahle zakasnitve pojava prehodnosti 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 opažali zmanjšanje števila živih plodov, povečanje zgodnje resorpcije, rahlo povečanje incidence atipičnega izvora karotidne arterije in odsotnost subklavijske arterije. Te ugotovitve so opažali 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 presnavljalci CYP2D6) in 0,4-kratnik (slabi presnavljalci CYP2D6) izpostavljenosti pri človeku pri največjem dnevnem odmerku 1,4 mg/kg/dan. Najdbe 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

predgelirani koruzni škrob
dimetikon

Ovojnica kapsule:
natrijev lavrilsulfat
želatina

Barvila pokrovčka ovojnice kapsule:

10 mg: titanov dioksid E171
18 mg: rumeni železov oksid E172
25 mg, 40 mg in 60 mg: indigotin E132 in titanov dioksid E171
80 mg in 100 mg: rumeni železov oksid E172, rdeči železov oksid E172, titanov dioksid E171

Barvila telesa ovojnice kapsule:

60 mg: rumeni železov oksid E172
10 mg, 18 mg, 25 mg in 80 mg: titanov dioksid E171
40 mg: indigotin E132 in titanov dioksid E171
100 mg: rumeni železov oksid E172, rdeči železov oksid E172, titanov dioksid E171

Užitno črnilo SW-9008 (ki vsebuje šelak in črni železov oksid E172) in užitno črnilo SW-9010 ali užitno črnilo SW-9010 (ki vsebuje šelak in črni železov oksid E172)

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

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC)/polietilena (PE)/poliklorotrifluoroetilen, PCTFE, zaprt z aluminijasto folijo.

Na voljo v velikostih pakiranj po 7, 14, 28 in 56 kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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 čimprej umiti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska 167, 1000 Ljubljana

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

H/06/01461/001-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.05.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 31.03.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.12.2015

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.