

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Attoxem 10 mg tvrde kapsule
Attoxem 18 mg tvrde kapsule
Attoxem 25 mg tvrde kapsule
Attoxem 40 mg tvrde kapsule
Attoxem 60 mg tvrde kapsule
Attoxem 80 mg tvrde kapsule
Attoxem 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Attoxem 10 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 10 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem 18 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 18 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem 25 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 25 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem 40 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 40 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem 60 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 60 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem 80 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 80 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem 100 mg tvrde kapsule
Svaka kapsula sadrži 100 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Attoxem 10 mg tvrde kapsule
Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne bijele kape s oznakom „10“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 18 mg tvrde kapsule
Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne žute kape s oznakom „18“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 25 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne plave kape s oznakom „25“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 40 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne plave kape s oznakom „40“ u crnoj boji i neprozirnog plavog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 60 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 2 (duljina $17,6 \pm 0,4$ mm), neprozirne plave kape s oznakom „60“ u crnoj boji i neprozirnog žutog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 80 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 2 (duljina $17,6 \pm 0,4$ mm), neprozirne smeđe kape s oznakom „80“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 100 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 1 (duljina $19,1 \pm 0,4$ mm), neprozirne smeđe kape s oznakom „100“ u crnoj boji i neprozirnog smeđeg tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Attoxem je indiciran za liječenje poremećaja pozornosti/hiperaktivnosti (*engl. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD*) u djece dobi od 6 godina i više, u adolescenata te u odraslih kao dio sveobuhvatnog programa liječenja. Liječenje mora započeti stručnjak za liječenje ADHD-a, poput pedijatra, dječjeg/adolescentnog psihijatra ili psihijatra. Dijagnoza se treba postaviti prema trenutnim DSM (*engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Američka psihijatrijska udruga*) kriterijima ili MKB smjernicama.

U odraslih osoba treba potvrditi prisutnost simptoma ADHD-a koji su postojali u djetinjstvu, odnosno poželjna je potvrda treće strane te se liječenje lijekom Attoxem ne smije započeti bez pouzdane provjere simptoma ADHD-a tokom djetinjstva. Dijagnoza se ne može postaviti samo na prisutnosti jednog ili više simptoma ADHD-a. Na temelju kliničke prosudbe, bolesnici bi trebali imati ADHD barem umjerene ozbiljnosti kako je naznačeno s barem umjerenim funkcionalnim oštećenjem u dva ili više okruženja (na primjer, socijalno, akademsko i/ili profesionalno funkcioniranje), što utječe na nekoliko aspekata života pojedinca.

Dodatne informacije za sigurnu primjenu ovog lijeka:

Sveobuhvatni program liječenja obično uključuje psihološke, obrazovne i socijalne mjere te je usmjeren na stabiliziranje bolesnika sa sindromom ponašanja kojeg karakteriziraju simptomi koji mogu u povijesti bolesti uključivati kronično kratkotrajno razdoblje pozornosti, distraktibilnost, emocionalnu labilnost, impulzivnost, umjerenu do tešku hiperaktivnost, manje neurološke znakove i abnormalni EEG. Učenje može ili ne mora biti narušeno.

Farmakološko liječenje nije indicirano u svih bolesnika s ovim sindromom, a odluka o uporabi lijeka treba se bazirati na vrlo temeljitoj procjeni ozbiljnosti bolesnikovih simptoma i oštećenja u odnosu na bolesnikovu dob i trajanje simptoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek Attoxem može se primijeniti kao jedna dnevna doza ujutro. Bolesnici koji uzimaju lijek Attoxem kao jednu dnevnu dozu i ne postignu zadovoljavajući klinički odgovor (loša podnošljivost (npr. mučnina ili somnolencija) ili djelotvornost) mogu je uzeti dvaput dnevno u ravnomjerno podijeljenim dozama, ujutro i kasno popodne ili rano navečer.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u pedijatrijske populacije do 70 kg tjelesne težine:

Liječenje lijekom Attoxem treba započeti ukupnom dnevnom dozom od približno 0,5 mg/kg. Početnu dozu treba održavati najmanje 7 dana prije porasta titracije doze prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Preporučena doza održavanja je otprilike 1,2 mg/kg/dan (ovisno o bolesnikovoj težini i dostupnoj jačini atomoksetina). Nisu dokazane dodatne koristi za doze veće od 1,2 mg/kg/dan. Sigurnost pojedinačnih doza iznad 1,8 mg/kg/dan i ukupnih dnevnih doza iznad 1,8 mg/kg nisu sustavno ocijenjene. U nekim slučajevima možda treba liječenje nastaviti u odrasloj dobi.

Doziranje u pedijatrijske populacije preko 70 kg tjelesne težine:

Liječenje lijekom Attoxem treba započeti ukupnom dnevnom dozom od 40 mg. Početnu dozu treba održavati najmanje 7 dana prije porasta titracije doze prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Preporučena doza održavanja je 80 mg. Nisu dokazane dodatne koristi za doze veće od 80 mg. Maksimalna preporučena ukupna dnevna doza je 100 mg. Sigurnost pojedinačnih doza preko 120 mg i ukupnih dnevnih doza iznad 150 mg nije sustavno ocijenjena.

Odrasli

Liječenje lijekom Attoxem treba započeti ukupnom dnevnom dozom od 40 mg. Početnu dozu treba održavati najmanje 7 dana prije porasta titracije doze prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Preporučena dnevna doza održavanja je od 80 mg do 100 mg. Maksimalna preporučena ukupna dnevna doza je 100 mg. Sigurnost pojedinačnih doza preko 120 mg i ukupnih dnevnih doza iznad 150 mg nije sustavno ocijenjena. Dodatne informacije za sigurnu primjenu ovog lijeka:

Provjera prije liječenja:

Prije propisivanja potrebno je uzeti odgovarajuću anamnezu i provesti osnovnu procjenu bolesnikovog kardiovaskularnog statusa, uključujući krvni tlak i rad srca (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Praćenje u tijeku liječenja:

Kardiovaskularni status treba redovito pratiti zajedno s krvnim tlakom i pulsom zabilježenim nakon svake prilagodbe doze, a zatim najmanje svakih 6 mjeseci. Za pedijatrijske bolesnike preporučuje se uporaba centilne krivulje. Odrasli se trebaju pridržavati trenutnih referentnih smjernica za hipertenziju (vidjeti dio 4.4).

Ukidanje terapije:

U programu ispitivanja nisu opisani vidljivi simptomi sustezanja. U slučajevima značajnih štetnih učinaka, liječenje atomoksetinom može se naglo zaustaviti; inače se doza lijeka može smanjivati tijekom odgovarajućeg vremenskog perioda.

Liječenje lijekom Attoxem ne mora biti trajno. Treba ponoviti evaluaciju potrebe za nastavkom liječenja nakon jedne godine, posebno kada je bolesnik postigao stabilan i zadovoljavajući odgovor.

Posebne populacije

Insuficijencija jetre:

Za bolesnike s umjerenom hepatičkom insuficijencijom (Child-Pugh stadij B), početne i ciljne doze trebaju se smanjiti na 50% uobičajene doze. Za bolesnike s teškom hepatičkom insuficijencijom (Child-Pugh stadij C), početnu dozu i ciljne doze treba smanjiti na 25% uobičajene doze (vidjeti dio 5.2).

Bubrežna insuficijencija:

Ispitanici sa završnim stadijem bubrežne bolesti imali su višu sustavnu izloženost atomoksetinu u odnosu na zdrave ispitanike (oko 65%-tni porast), ali nije bilo razlike kad je izloženost korigirana po mg/kg doze. Attoxem se stoga može dati bolesnicima s ADHD-om koji imaju bubrežnu bolest u završnom stadiju ili niži stupanj bubrežne insuficijencije, koristeći uobičajeni režim doziranja. Atomoksetin može pogoršati hipertenziju u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Otpriblike 7% bijelaca ima genotip koji odgovara nefunkcionalnom enzimu CYP2D6 (zvanom CYP2D6 spori metabolizatori). Bolesnici s ovim genotipom imaju višestruko veću izloženost atomoksetinu u usporedbi s bolesnicima s funkcionalnim enzimom. Zbog toga postoji veći rizik od neželjenih događaja za spore metabolizatore (vidjeti dio 4.8 i odjeljak 5.2). Za bolesnike s poznatim genotipom slabog metabolizatora može se razmotriti niža početna doza i sporije titriranje doze.

Starije osobe:

Primjena atomoksetina u bolesnika starijih od 65 godina nije sustavno ocjenjivana.

Pedijatrijska populacija mlađa od šest godina:

Sigurnost i djelotvornost atomoksetina u djece mlađe od 6 godina nisu utvrđene. Stoga se Attoxem ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Attoxem se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kapsule se ne smiju otvarati i sadržaj unutar kapsula ne smije se uzimati na bilo koji drugi način.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koji od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1.

Atomoksetin se ne smije koristiti u kombinaciji s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI). Atomoksetin se ne smije primjenjivati u periodu od najmanje 2 tjedna nakon prekida terapije MAOI. Liječenje MAOI ne smije se započeti u periodu od dva tjedna nakon prestanka uzimanja atomoksetina. Atomoksetin se ne smije primjenjivati u bolesnika s glaukomom uskog kuta, jer je u kliničkim ispitivanjima primjena atomoksetina bila povezana s povećanom učestalošću midrijaze.

Atomoksetin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim poremećajima (vidjeti dio 4.4 - Kardiovaskularni učinci). Teški kardiovaskularni poremećaji mogu uključivati jaku hipertenziju, zatajenje srca, arterijsku okluzivnu bolest, anginu, hemodinamički značajnu prirodenu srčanu bolest, kardiomiopatije, infarkt miokarda, potencijalno opasne po život aritmije i kanalopatije (poremećaji uzrokovani disfunkcijom ionskih kanala). Teški cerebrovaskularni poremećaji mogu uključivati cerebralnu aneurizmu ili moždani udar.

Atomoksetin se ne smije primjenjivati u bolesnika s feokromocitomom ili feokromocitomom u anamnezi (vidjeti dio 4.4 - Kardiovaskularni učinci).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalno ponašanje:

Zabilježeno je suicidalno ponašanje (pokušaji suicida i suicidalne ideacije) u bolesnika liječenih atomoksetinom. U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima suicidalna ponašanja bila su rijetka, ali češća pojava među djecom i adolescentima liječenima atomoksetinom u usporedbi s onima liječenima placebo, gdje nije bilo suicidalnog ponašanja. U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima u odraslih nije bilo razlike u učestalosti pokušaja suicida između atomoksetina i placeba. Bolesnike koji se liječe od ADHD-a potrebno je pažljivo nadzirati zbog pojave ili pogoršanja suicidalnog ponašanja.

Iznenadna smrt i već postojeće srčane abnormalnosti:

Zabilježena je iznenadna smrt u bolesnika sa strukturnim poremećajima srca koji su uzimali atomoksetin u uobičajenim dozama. Iako samo neke ozbiljne strukturne srčane abnormalnosti povećavaju rizik od iznenadne smrti, atomoksetin treba primjenjivati s oprezom samo u bolesnika s poznatim ozbiljnim strukturnim poremećajima srca i uz savjetovanje s kardiologom.

Kardiovaskularni učinci:

Atomoksetin može utjecati na rad srca i krvni tlak.

Većina bolesnika koji uzimaju atomoksetin osjećaju umjereno povećanje otkucaja srca (prosjek <10 otkucaja/minuta) i/ili porast krvnog tlaka (u prosjeku < 5 mm Hg) (vidjeti dio 4.8).

Međutim, kombinirani podaci iz kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja ADHD-a pokazuju da otprilike 8-12% djece i adolescenata te 6-10% odraslih osjećaju izraženije promjene u otkucajima srca (20 otkucaja u minuti ili više) i krvnom tlaku (15 - 20 mmHg ili više). Analiza ovih podataka iz kliničkih ispitivanja pokazala je da su promjene bile trajne ili progresivne u približno 15-26% djece i adolescenata i 27-32% odraslih koji su imali promjene u krvnom tlaku i brzini otkucaja srca tijekom liječenja atomoksetinom. Dugotrajne promjene krvnog tlaka mogu potencijalno pridonijeti kliničkim posljedicama kao što je hipertrofija miokarda.

Kao rezultat ovih nalaza, u bolesnika kod kojih se razmatra liječenje atomoksetinom trebalo bi napraviti pažljivu anamnezu i fizički pregled kako bi se procijenila prisutnost srčane bolesti, te bi bolesnici trebali dobiti daljnju specijalističku procjenu srca ukoliko početni nalazi ukazuju na potvrđenu dijagnozu ili naznake bolesti.

Preporučuje se mjerenje i bilježenje otkucaja srca i krvnog tlaka prije početka liječenja, a tijekom liječenja nakon svake prilagodbe doze, zatim barem svakih 6 mjeseci kako bi se otkrila moguća klinički važna povećanja. Za pedijatrijske bolesnike preporučuje se uporaba centilne krivulje. Za odrasle treba se pridržavati trenutnih referentnih smjernica za hipertenziju.

Atomoksetin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim poremećajima (vidjeti dio 4.3 - Teški kardiovaskularni i cerebrovaskularni poremećaji). Atomoksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika čije se zdravstveno stanje može pogoršati povećanjem krvnog tlaka i otkucaja srca, poput bolesnika s hipertenzijom, tahikardijom ili kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim bolestima.

Bolesnici koji razviju simptome kao što su palpitacije, konstantna bol u prsima, neobjašnjiva sinkopa, dispneja ili drugi simptomi koji ukazuju na srčane bolesti tijekom liječenja atomoksetinom, trebaju pod hitno napraviti specijalistički kardiološki pregled.

Pored toga, atomoksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongenitalnim ili stečenim produljenjem QT intervala ili u obiteljskoj anamnezi prisutnog produženja QT-a (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Kako je zabilježena i ortostatska hipotenzija, atomoksetin treba primjenjivati s oprezom u bilo kojem stanju koje može predisponirati bolesnike za hipotenziju ili naglim promjenama srčanog ritma ili krvnog tlaka.

Cerebrovaskularni učinci:

Bolesnike s dodatnim cerebrovaskularnim rizicima (kao što su u povijesti bolesti kardiovaskularne bolesti, istodobna primjena lijekova koji podižu krvni tlak) treba procjenjivati prilikom svakog posjeta liječniku zbog neuroloških znakova i simptoma nakon započinjanja liječenja atomoksetinom.

Učinci na jetru:

Vrlo rijetko su prijavljena spontana izvješća o oštećenju jetre, koja su očitovana povišenim jetrenim enzimima i bilirubinom sa žuticom. Također, vrlo rijetko su zabilježene teške ozljede jetre, uključujući akutno zatajenje jetre. U bolesnika sa žuticom ili laboratorijskim dokazima o oštećenju jetre potrebno je prekinuti primjenjivati lijek Attoxem, i lijek se ne bi trebao ponovno primjenjivati.

Psihotični ili manični simptomi:

Liječenje psihotičnih ili maničnih simptoma, npr. halucinacija, deluzija, manije ili agitacija u bolesnika bez prethodne psihotične bolesti ili manije, mogu biti uzrokovani atomoksetinom u uobičajenim dozama. Ako se pojave takvi simptomi, treba razmotriti je li atomoksetin uzrok i razmisliti o prekidu liječenja. Ne može se isključiti mogućnost da će Attoxem uzrokovati pogoršanje već postojećih psihotičnih ili maničnih simptoma.

Agresivno ponašanje, neprijateljsko ponašanje ili emocionalna labilnost:

Neprijateljsko ponašanje (pretežno agresija, suprotstavljanje i gnjev) češće je opaženo u kliničkim ispitivanjima u djece, adolescenata i odraslih liječenih atomoksetinom u usporedbi s onima liječenim placebo. Emocionalna labilnost češće je primijećena u kliničkim ispitivanjima u djece koja su liječena atomoksetinom u usporedbi s onima koja su liječena placebo. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog pojave ili pogoršanja agresivnog, neprijateljskog ponašanja ili emocionalne labilnosti.

Mogući alergijski događaji:

Iako su rijetke, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije, osip, angioneurotski edem i urtikariju, zabilježene su u bolesnika koji uzimaju atomoksetin.

Iritacija oka:

Nije predviđeno otvaranje kapsula. Atomoksetin djeluje nadražujuće na oko. U slučaju da sadržaj kapsula dođe u kontakt s očima, zahvaćeno oko treba odmah isprati vodom i potražiti liječnički savjet. Ruke i sve potencijalno onečišćene površine treba oprati što je prije moguće.

Konvulzije:

Konvulzije mogu biti rizik kod primjene atomoksetina. Atomoksetin treba uvesti s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzije. Prekid primjene atomoksetina treba razmotriti u bilo kojeg bolesnika koji razvije konvulzije ili ako se poveća učestalost napadaja i ako nije utvrđen drugi uzrok.

Rast i razvoj:

Rast i razvoj treba pratiti kod djece i adolescenata tijekom liječenja atomoksetinom. Bolesnike kojima je potrebna dugotrajna terapija treba nadzirati i uzeti u obzir smanjenje doze ili prekid terapije u djece i adolescenata koji ne rastu ili ne dobivaju na težini na zadovoljavajući način.

Klinički podaci ne upućuju na štetan učinak atomoksetina na kogniciju ili seksualno sazrijevanje; međutim, količina dostupnih dugoročnih podataka je ograničena. Stoga bolesnike kojima je potrebna dugotrajna terapija treba pažljivo nadgledati.

Nastajanje ili pogoršanje komorbidne depresije, anksioznosti i tikova:

U kontroliranom ispitivanju pedijatrijskih bolesnika s ADHD-om i komorbidnim kroničnim motoričkim tikovima ili Touretteovim poremećajem, bolesnici liječeni atomoksetinom nisu imali pogoršanje tikova u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. U kontroliranom ispitivanju adolescenata s ADHD-om i komorbidnim glavnim depresivnim poremećajem, bolesnici liječeni atomoksetinom nisu imali pogoršanje depresije u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. U dva kontrolirana ispitivanja (jedno u pedijatrijskih bolesnika i jedno u odraslih) bolesnika s ADHD-om i komorbidnim anksioznim poremećajima, bolesnici liječeni atomoksetinom nisu imali pogoršanje anksioznosti u usporedbi s bolesnicima liječenih placebom.

Bilo je rijetkih postmarketinških izvještaja o anksioznosti i depresiji ili depresivnom raspoloženju i vrlo rijetka izvješća o tikovima u bolesnika koji su uzimali atomoksetin (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji se liječe od ADHD-a atomoksetinom treba pratiti pojave ili pogoršanje simptoma anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije ili tikova.

Pedijatrijska populacija mlađa od šest godina:

Atomoksetin se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od šest godina jer učinkovitost i sigurnost nisu utvrđeni u ovoj dobnoj skupini.

Ostala terapijska primjena:

Atomoksetin nije indiciran za liječenje velikih depresivnih epizoda i/ili anksioznosti jer rezultati kliničkih ispitivanja u odraslih s tim stanjima, gdje ADHD ne postoji, nisu pokazali učinak u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici što znači da sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na atomoksetin

MAOI:

Atomoksetin se ne smije koristiti s MAOI (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP2D6 SSRI (engl. selective serotonin reuptake inhibitors - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (npr. fluoksetin, paroksetin), kinidin, terbinafin):

U bolesnika koji primaju ove lijekove, izloženost atomoksetinu može biti 6 do 8 puta povećana, a C_{ss} _{max} 3 do 4 puta veći, jer se metabolizira putem CYP2D6. Sporija titracija i konačna niža doza atomoksetina mogu biti potrebni u bolesnika koji već uzimaju lijekove koji inhibiraju CYP2D6. Ako

se inhibitor CYP2D6 propisuje ili prekine njegova primjena nakon što je došlo do titriranja odgovarajuće doze atomoksetina, klinički odgovor i podnošljivost treba ponovno ocijeniti za tog bolesnika kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze.

Savjetuje se oprez pri kombiniranju atomoksetina s potentnim inhibitorima enzima citokroma P450 umjesto CYP2D6 u bolesnika koji su spori CYP2D6 metabolizatori, jer rizik od klinički važnog povećanja izloženosti atomoksetinu *in vivo* nije poznat.

Salbutamol (ili drugi beta₂ agonisti):

Atomoksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika liječenih visokom dozom u nebuliziranom obliku ili sistemskom primjenom salbutamola (ili drugih beta₂ agonista) jer se mogu pojačati kardiovaskularni učinci.

Pronađeni su kontradiktorni nalazi u vezi s tom interakcijom. Sistemski primijenjen salbutamol (600 µg i.v. tijekom 2 sata) u kombinaciji s atomoksetinom (60 mg dva puta dnevno tijekom 5 dana) izazvao je porast otkucaja srca i krvnog tlaka. Ovaj učinak bio je najistaknutiji nakon početne istodobne primjene salbutamola i atomoksetina, ali se vratio prema početnoj vrijednosti na kraju 8 sati. Međutim, u odvojenom istraživanju učinci standardne inhalirane doze salbutamola (200 µg) na krvni tlak i rad srca nisu povećani kratkotrajnom istodobnom primjenom atomoksetina (80 mg jednom dnevno tijekom 5 dana) u ispitivanju zdravih odraslih azijskih osoba s normalnom metaboličkom aktivnošću atomoksetina. Slično tome, otkucaji srca nakon višestrukih inhalacija salbutamola (800 µg) nisu se razlikovali u prisutnosti ili odsutnosti atomoksetina.

Treba obratiti pozornost na praćenje srčanog ritma i krvnog tlaka, a prilagođavanje doze može biti opravdano bilo za atomoksetin ili salbutamol (ili druge beta₂ agoniste) u slučaju značajnog porasta srčanog ritma i krvnog tlaka tijekom istodobne primjene ovih lijekova.

Postoji mogućnost povećanog rizika od produženja QT intervala kada se atomoksetin daje s drugim lijekovima koji produžuju QT interval (poput neuroleptika, antiaritmika klase IA i III, moksifloksacina, eritromicina, metadona, meflokvina, tricikličkih antidepresiva, litija ili cisaprida), lijekove koji uzrokuju neravnotežu elektrolita (poput tiazidnih diuretika) i lijekove koji inhibiraju CYP2D6.

Konvulzije mogu predstavljati rizik ukoliko se primjenjuje atomoksetin. Savjetuje se oprez uz istodobnu primjenu lijekova za koje se zna da snižavaju prag napadaja (poput tricikličkih antidepresiva ili SSRI, neuroleptika, fenotiazina ili butirofenona, meflokina, klorokina, bupropiona ili tramadola) (vidjeti dio 4.4). Uz to se savjetuje oprez pri prestanku istodobnog liječenja benzodiazepinima zbog potencijalnih simptoma sustezanja.

Antihipertenzivni lijekovi:

Atomoksetin treba koristiti oprezno s antihipertenzivnim lijekovima. Zbog mogućeg porasta krvnog tlaka, atomoksetin može smanjiti učinkovitost antihipertenzivnih lijekova/lijekova koji se koriste za liječenje hipertenzije. Treba obratiti pažnju na praćenje krvnog tlaka i ocjenu liječenja atomoksetinom ili antihipertenzivnim lijekovima koje može biti opravdano u slučaju značajnih promjena krvnog tlaka.

Sredstva ili lijekovi koji povećavaju krvni tlak:

Zbog mogućeg povećanja krvnog tlaka, atomoksetin treba koristiti oprezno sa sredstvima ili lijekovima koji mogu povećati krvni tlak (poput salbutamola). Treba obratiti pažnju na praćenje krvnog tlaka, a u slučaju značajne promjene krvnog tlaka može biti opravdana ocjena liječenja atomoksetinom ili sredstvima koji povećavaju krvni tlak.

Lijekovi koji utječu na noradrenalin:

Lijekove koji utječu na noradrenalin treba koristiti oprezno kad se istodobno primjenjuju s atomoksetinom, zbog mogućih aditivnih ili sinergističkih farmakoloških učinaka. Primjeri uključuju antidepresive, poput imipramina, venlafaksina i mirtazapina, ili dekongesiva pseudoefedrina ili fenilefrina.

Lijekovi koji utječu na pH želuca:

Lijekovi koji povisuju pH želuca (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid, omeprazol) nisu utjecali na bioraspoloživost atomoksetina.

Lijekovi koji se snažno vežu za proteine plazme:

In vitro ispitivanja istiskivanja lijeka (*engl. drug displacement*) provedena su s atomoksetinom i drugim lijekovima koji se jako vežu za proteine plazme u terapijskim koncentracijama. Varfarin, acetilsalicilna kiselina, fenitoin ili diazepam nisu utjecali na vezanje atomoksetina s ljudskim albuminom. Slično tome, atomoksetin nije utjecao na vezanje ovih spojeva na ljudski albumin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama općenito ne pokazuju izravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Za atomoksetin klinički podaci o izloženosti u trudnoći su ograničeni. Takvi podaci nisu dovoljni da ukazuju na povezanost ili nedostatak povezanosti između atomoksetina i štetnih ishoda trudnoća i/ili dojenja. Atomoksetin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist ne opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Atomoksetin i/ili njegovi metaboliti bili su izlučeni u mlijeko štakora. Nije poznato izlučuje li se atomoksetin u majčino mlijeko. Zbog nedostatka podataka, atomoksetin treba izbjegavati tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Podaci o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima su ograničeni. Atomoksetin ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Atomoksetin je povezan s povećanom stopom umora, somnolencije i vrtoglavice u odnosu na placebo u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju automobilom ili opasnim strojevima sve dok ne budu sigurni da atomoksetin ne utječe na njihov rad.

4.8 Nuspojave

Pedijatrijska populacija

Sažetak sigurnosnog profila

U pedijatrijskim placebo kontroliranim ispitivanjima glavobolja, bol u trbuhu¹ i smanjeni apetit su štetni događaji koji su najčešće povezani s atomoksetinom, a prijavljuju ih oko 19%, 18% i 16% bolesnika, ali rijetko dovode do prestanka uzimanja atomoksetina (stope odustajanja od liječenja su 0,1% za glavobolju, 0,2% za bol u trbuhu i 0,0% za smanjeni apetit). Bol u trbuhu i smanjeni apetit obično su prolazni.

Povezano sa smanjenim apetitom, neki su bolesnici u početku terapije iskusili usporavanje rasta u pogledu tjelesne težine i visine. U prosjeku, nakon početnog smanjenja tjelesne težine i visine, bolesnici liječeni atomoksetinom oporavljali su se do srednje težine i visine kako je predviđeno skupnim osnovnim podacima tijekom dugotrajnog liječenja.

Mučnina, povraćanje i somnolencija² mogu se pojaviti u oko 10% do 11% bolesnika, posebno tijekom prvog mjeseca terapije. Međutim, ove su epizode obično bile blage do umjerene težine i prolazne, te nisu rezultirale značajnim brojem prekida terapije (stopa prekida terapije $\leq 0,5\%$).

I u pedijatrijskim i u odraslim placebo kontroliranim ispitivanjima bolesnici koji su uzimali atomoksetin imali su porast srčanog ritma, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Zbog svog učinka na noradrenergički ton, prijavljena je ortostatska hipotenzija (0,2%) i sinkopa (0,8%) u bolesnika koji uzimaju atomoksetin. Atomoksetin treba primjenjivati s oprezom u bilo kojem stanju koje može predisponirati bolesnike za hipotenziju.

Sljedeća tablica nuspojava temelji se na izvještavanju o štetnim događajima i laboratorijskim istraživanjima u djece i adolescenata, iz kliničkih ispitivanja i spontanim izvješćima nakon stavljanja atomoksetina u promet:

Pregled nuspojava

Procjena učestalosti: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetka ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	anoreksija (gubitak apetita)		
Psihijatrijski poremećaji		razdražljivost, promjene raspoloženja, insomnija ³ , agitacija*, anksioznost, depresija i depresivno raspoloženje*, tikovi *	događaji povezani sa suicidom, agresija, neprijateljsko ponašanje, emocionalna labilnost*, psihoza (uključujući halucinacije)*	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, somnolencija ²	omaglica	sinkopa, tremor, migrena, parestezija *, hipoestezija *, epileptički napadaj**	
Poremećaji oka		midrijaza	zamagljen vid	
Srčani poremećaji			palpitacije, sinus tahikardija, produljenje QT intervala**	
Krvožilni				Raynaudov fenomen

poremećaji				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ¹ , povraćanje, mučnina	konstipacija, dispepsija		
Poremećaji jetre i žuči			povišenje bilirubina u krvi*	Abnormalni/povišeni testovi jetrene funkcije, žutica, hepatitis, oštećenje jetre, akutno zatajenje jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis, pruritus, osip	hiperhidroza, alergijske reakcije	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				urinarno oklijevanje, urinarna retencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				prijapizam, genitalna bol u muškaraca
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, letargija, bol u grudima (vidjeti dio 4.4)	astenija	
Pretrage	povećanje krvnog tlaka ⁴ , povišen broj otkucaja srca ⁴	smanjenje tjelesne težine		

¹Također uključuje bol u gornjem abdomenu, nelagodu u želucu, nelagodu u abdomenu i nelagodu u epigastriju.

²Također uključuje sedaciju

³Uključuje početnu, srednju i krajnju (ranojutarnje buđenje) nesanicu

⁴Nalazi otkucaja srca i krvnog tlaka temelje se na izmjerenim vitalnim znakovima.

*Vidjeti dio 4.4

**Vidjeti dio 4.4 i dio 4.5

CYP2D6 spori metabolizatori (engl. *poor metabolisers* PM):

Sljedeći štetni događaji pojavili su se u najmanje 2% bolesnika sporih CYP2D6 metabolizatora i bili su statistički značajno češći u PM bolesnika u usporedbi s bolesnicima s CYP2D6 normalnom metaboličkom funkcijom (engl. *extensive metaboliser*, EM): oslabljen apetit (24,1% PM, 17,0% EM); kombinirana nesanica (uključujući nesanicu, srednju nesanicu i početnu nesanicu, 14,9% PM, 9,7% EM); kombinirana depresija (uključujući depresiju, veliku depresiju, depresivni simptom, depresivno raspoloženje i disforiju, 6,5% PM i 4,1% EM-a), smanjenje tjelesne težine (7,3% PM-a, 4,4% EM-a), zatvor 6,8% PM-a, 4,3% EM-a); tremor (4,5% PM, 0,9% EM); sedacija (3,9% PM, 2,1% EM); ekzorijacija (3,9% PM, 1,7% EM); enureza (3,0% PM, 1,2% EM); konjunktivitis (2,5% PM, 1,2% EM); sinkopa (2,5% PM, 0,7% EM); rano jutarnje buđenje (2,3% PM, 0,8% EM); midrijaza (2,0% PM, 0,6% EM). Sljedeći događaj nije ispunio gornje kriterije, ali vrijedi primijetiti: opći anksiozni

poremećaj (0,8% PM i 0,1% EM). Pored toga, u ispitivanjima koja su trajala do 10 tjedana, gubitak tjelesne težine bio je izraženiji u bolesnika s PM (prosjeak od 0,6 kg u EM i 1,1 kg u PM).

Odrasli:

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima ADHD-a u odraslih osoba sljedeće klasifikacije organskih sustava su imale najveću učestalost nuspojava tijekom liječenja atomoksetinom: gastrointestinalni, živčani sustav i psihijatrijski poremećaji. Najčešće prijavljeni štetni događaji ($\geq 5\%$) su: smanjenje apetita (14,9%), nesanica (11,3%), glavobolja (16,3%), suha usta (18,4%) i mučnina (26,7%). Većina tih događaja bila je blaga ili umjerena po težini, a događaji koji se najčešće prijavljuju kao teški bili su: mučnina, nesanica, umor i glavobolja. Pritužba na zadržavanje mokraće ili oklijevanje mokraće u odraslih se treba smatrati potencijalno povezanom s atomoksetinom.

Sljedeća tablica neželjenih učinaka temelji se na izvještavanju o štetnim događajima i laboratorijskim istraživanjima iz kliničkih ispitivanja i spontanim izvještajima nakon stavljanja lijeka na tržište u odraslih.

Pregled nuspojava

Procjena učestalosti: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit			
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ²	agitacija*, smanjen libido, poremećaji spavanja, depresija i depresivno raspoloženje*, anksioznost	događaji koji su povezani sa suicidom*, agresija, neprijateljsko ponašanje i emocionalna labilnost*, nemir, tikovi*	psihoza (uključujući halucinacije)*
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, dizgeuzija, parestezija, somnolencija (uključujući sedaciju), tremor	sinkopa, migrena, hipoestezija*	epileptički napadaji**
Poremećaji oka			zamagljen vid	
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija	produljenje QT intervala**	
Krvožilni poremećaji		navale crvenila, navale vrućine	hladnoća perifernih dijelova tijela	Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja (vidjeti dio 4.4)	

Poremećaji probavnog sustava	suha usta, mučnina	bol u abdomenu ¹ , konstipacija, dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji jetre i žuči				abnormalni (povišeni) testovi jetrene funkcije, žutica, hepatitis, oštećenje jetre, akutno zatajenje jetre, povišen bilirubin u krvi*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis, hiperhidroza, osip	alergijske reakcije ⁴ , pruritus, urtikarija	
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva			mišićni spazmi	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija, polakurija, urinarno oklijevanje, urinarna retencija	urgentna mikturacija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		dismenoreja, poremećaj ejakulacije, erektilna disfunkcija, prostatitis, genitalna bol u muškaraca	neuspjela ejakulacija, nepravilna menstruacija, abnormalni orgazam	prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, umor, letargija, zimica, osjećaj nervoze, iritabilnost, žeđ	osjećaj hladnoće, bol u grudima (vidjeti dio 4.4)	
Pretrage	povećanje krvnog tlaka ³ , povišen broj otkucaja srca ³	smanjenje tjelesne težine		

¹Također uključuje bol u gornjem abdomenu, nelagodu u želucu, nelagodu u abdomenu i nelagodu u epigastriju.

²Također uključuje inicijalnu nesanicu, srednju i krajnju (ranojutarnje buđenje) nesanicu

³Rezultati otkucaja srca i krvnog tlaka temelje se na izmjerenim vitalnim znakovima.

⁴Uključujući anafilaktičnu reakciju i angioneurotski edem

*Pogledajte dio 4.4

**Pogledajte dio 4.4 i dio 4.5

CYP2D6 spori metabolizatori (engl. *poor metabolisers*, PM)

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su u najmanje 2% bolesnika s CYP2D6 sporih metabolizatora i bili su statistički značajno učestaliji u bolesnika s PM u usporedbi s bolesnicima koji imaju normalnu CYP2D6 metaboličku aktivnost (engl. *extensive metaboliser*, EM): zamagljen vid (3,9% PM, 1,3% EM), suha usta (34,5% PM, 17,4% EM), zatvor (11,3% PM, 6,7% EM), osjećaj uznemirenosti (4,9% PM, 1,9% EM), smanjen apetit (23,2% PM, 14,7% EM), tremor (5,4% PM, 1,2% EM), nesanicica (19,2% PM, 11,3% EM), poremećaj spavanja (6,9% PM, 3,4% EM), srednja nesanicica (5,4% PM, 2,7% EM), terminalna nesanicica (3% PM, 0,9% EM), zadržavanje mokraće (5,9% PM, 1,2% EM), erektilna disfunkcija (20,9% PM, 8,9% EM), poremećaj ejakulacije (6,1% PM, 2,2% EM), hiperhidroza (14,8% PM, 6,8% EM), hladnoća perifernih dijelova tijela (3% PM, 0,5% EM).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi nefatalnih akutnih i kroničnih predoziranja samo s atomoksetinom. Najčešći prijavljeni simptomi koji prate akutno i kronično predoziranje bili su gastrointestinalni simptomi, somnolencija, vrtoglavica, tremor i nenormalno ponašanje. Zabilježena je i hiperaktivnost i uznemirenost. Također su primijećeni znakovi i simptomi u skladu s blagom do umjerenom aktivacijom simpatičkog živčanog sustava (npr. tahikardija, povišen krvni tlak, midrijaza, suha usta) te su zaprimljeni slučajevi pruritusa i osipa. Većina događaja bila je blaga do umjereni. U nekim slučajevima predoziranja s atomoksetinom, zabilježeni su napadaji i vrlo rijetko produljenje QT intervala. Također su zabilježena fatalna, akutna predoziranja koja uključuju primjenu atomoksetina i barem jednog drugog lijeka.

Ograničena su iskustva s kliničkim ispitivanjima predoziranja atomoksetinom.

Postupak

Treba uspostaviti dišni put. Aktivni ugljen može biti koristan u ograničavanju apsorpcije ako se bolesnik javi unutar 1 sata od ingestije. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih znakova, uz odgovarajuće simptomatske i potporne mjere. Bolesnika treba promatrati najmanje 6 sati. Kako se atomoksetin jako veže za proteine, dijaliza vjerojatno nije korisna u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici; simpatomimeti s centralnim djelovanjem.

ATK oznaka: N06BA09.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Atomoksetin je visoko selektivan i potentan inhibitor presinaptičkog noradrenalinškog transportera, što je njegov pretpostavljeni mehanizam djelovanja, bez direktnog utjecaja na serotoninске ili dopaminske transportere. Atomoksetin ima minimalan afinitet za ostale noradrenergičke receptore ili druge transportere ili receptore neurotransmitera. Atomoksetin ima dva glavna oksidativna metabolita: 4-hidroksiatomoksetin i N-desmetilatatomoksetin. 4-hidroksiatomoksetin je ekvipotentan atomoksetinu

kao inhibitor transportera noradrenalina, ali za razliku od atomoksetina, ovaj metabolit također pokazuje djelomičnu inhibitornu aktivnost na serotoninском transporteru. Međutim, bilo koji učinak na ovaj transporter vjerojatno je minimalan, jer se većina 4-hidroksiatomoksetina metabolizira dalje, tako da cirkulira u plazmi u znatno nižim koncentracijama (1% koncentracije atomoksetina u ljudi s normalnim metabolizmom i 0,1% koncentracije atomoksetina u sporih metabolizatora). N-desmetilatometoksetin ima značajno manju farmakološku aktivnost u usporedbi s atomoksetinom. Cirkulira u plazmi u nižim koncentracijama u ljudi s normalnim metabolizmom i u približnim koncentracijama kao i osnovna (engl. parent) djelatna tvar kod slabih metabolizatora pri ravnotežnim koncentracijama.

Atomoksetin nije psihostimulans i nije derivat amfetamina. U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, potencijalnoj zloporabi, u usporedbi učinke atomoksetina i placeba u odraslih, atomoksetin nije imao svojstva stimulansa ili euforika.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Pedijatrijska populacija

Atomoksetin je ispitivan u ispitivanjima na preko 5000 djece i adolescenata s ADHD-om. Akutna učinkovitost atomoksetina u liječenju ADHD-a prvotno je utvrđena u šest randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od šest do devet tjedana. Znakovi i simptomi ADHD-a procijenjeni su usporedbom srednje promjene od početne do krajnje točke za bolesnike liječene atomoksetinom i placebo. U svakom od šest ispitivanja, atomoksetin je bio statistički značajno superiorniji u smanjenju znakova i simptoma ADHD-a od placeba.

Uz to, učinkovitost atomoksetina u održavanju kontrole simptoma dokazana je tijekom jednogodišnjeg, placebo kontroliranog ispitivanja s preko 400 djece i adolescenata, prvenstveno provedenim u Europi (otprilike 3 mjeseca otvorenog akutnog liječenja, nakon čega slijedi 9 mjeseci dvostruko slijepog, placebo kontrolirane terapije održavanja). Udio bolesnika koji su imali relaps nakon 1 godine bio je 18,7% i 31,4% (atomoksetin u usporedbi s placebo). Nakon jedne godine liječenja atomoksetinom, u bolesnika koji su nastavili primjenjivati atomoksetin tijekom dodatnih 6 mjeseci, manja je vjerojatnost da će doći do recidiva ili da će se dogoditi djelomični povratak simptoma u usporedbi s bolesnicima koji su prekinuli aktivno liječenje i prešli na placebo (2% odnosno 12%). Za djecu i adolescente potrebno je provoditi periodične procjene učinka trenutnog liječenja tijekom dugotrajnog liječenja.

Atomoksetin je bio učinkovit kao pojedinačna dnevna doza i kao podijeljena doza primijenjena ujutro i kasno popodne/rano navečer. Atomoksetin primijenjen jednom dnevno pokazao je statistički značajno veće smanjenje težine simptoma ADHD-a u usporedbi s placebo, kako su ocijenili učitelji i roditelji.

Aktivne komparativne studije:

U randomiziranom, dvostruko slijepom pedijatrijskom ispitivanju, s usporednim skupinama, u trajanju od 6-tjedana za ispitivanje neinferiornosti atomoksetina u odnosu na standardni metilfenidat s produženim otpuštanjem, pokazalo se da je potonji povezan s višim postotkom odgovora. Postotak bolesnika koji imaju klinički odgovor bio je 23,5% (placebo), 44,6% (atomoksetin) i 56,4% (metilfenidat). I atomoksetin i lijek usporedbe statistički su bili bolji od placeba, a metilfenidat je statistički superiorniji od atomoksetina ($p = 0,016$). Međutim, ovo ispitivanje isključilo je bolesnike koji nisu postigli terapijski odgovor na stimulanse.

Populacija odraslih

Atomoksetin je ispitivan u ispitivanjima na više od 4800 odraslih koji su udovoljavali dijagnostičkim kriterijima DSM-IV za ADHD. Akutna učinkovitost atomoksetina u liječenju odraslih utvrđena je u šest randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od deset do šesnaest tjedana. Znakovi i simptomi ADHD-a procijenjeni su usporedbom srednje promjene od početne do krajnje točke za bolesnike liječene atomoksetinom i placebo. U svakom od šest ispitivanja, atomoksetin je bio statistički značajno učinkovitiji od placeba u smanjenju znakova i simptoma ADHD-a (tablica X). Bolesnici koji su liječeni atomoksetinom imali su statistički značajno veća poboljšanja prema CGI-S skali (*engl. Clinical Global Impression of Severity*) u završnoj točki ispitivanja u odnosu na bolesnike liječene placebo u svih 6 akutnih ispitivanja, a statistički značajno veća poboljšanja u funkcioniranju vezanom za ADHD akutna ispitivanja u sve 3 ispitivanja u kojima je to praćeno (tablica X). Dugotrajna učinkovitost potvrđena je u 2 šestomjesečna placebo kontrolirana ispitivanja, ali nije dokazana u trećem (tablica X).

Tablica X Srednje promjene u mjerama djelotvornosti za placebo kontrolirano ispitivanja

		Promjene u odnosu na početak u bolesnika s barem jednom zabilježenom vrijednosti tijekom ispitivanja (LOCF)						
		N	CAARS-Inv:SV or AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Ispitivanje	Terapija		Srednja promjena	p-vrijednost	Srednja promjena	p-vrijednost	Srednja promjena	p-vrijednost
Akutna ispitivanja								
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	
Dogoročna ispitivanja								
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			

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

^a ljestvice simptoma ADHD-a; prikazani rezultati ispitivanja LYBY su prema AISRS ljestvici; rezultati kod drugih su ispitivanja su prema CAARS-Inv:SV.

U analizama osjetljivosti korištenjem *baseline-observation-carried-forward* metode za bolesnike bez mjerenja nakon početka ispitivanja (npr. svi liječeni bolesnici) rezultati su bili u skladu s rezultatima prikazanim u tablici X.

U analizama klinički značajnog odgovora u svih 6 akutnih i oba uspješna dugotrajna ispitivanja, koristeći razne *a priori* i *post-hoc* definicije, bolesnici koji su primali atomoksetin redovito su imali statistički značajno više stope odgovora od bolesnika liječenih placebo (Tablica Y) ,

Tablica Y Broj (n) i postotak bolesnika koji su zadovoljili kriterije za odgovor u zbirnim placebo kontroliranim ispitivanjima

Terapija	Odgovor definiran kao poboljšanje za barem 1 bod prema CGI-S			Odgovor definiran kao poboljšanje za 40% prema CAARS-Inv:SV ljestvici na kraju ispitivanja		
	N	n (%)	p-vrijednost	N	n (%)	p-vrijednost
Zbirna akutna ispitivanja^a						
ATX	640	401 (62.7%)	<0.001	841	347 (41.3%)	<0.001
PBO	652	283 (43.4%)		851	215 (25.3%)	
Zbirna dugoročna ispitivanja^a						
ATX	758	482 (63.6%)	<0.001	663	292 (44.0%)	<0.001
PBO	611	301 (49.3%)		557	175 (31.4%)	

^aUključuje sva ispitivanja u Tablici X, osim: Analiza akutnog CGI-S odgovora, isključuje dva ispitivanja u bolesnika s komorbidnim poremećajima (LYBY, LYDQ); Analiza akutnog CAARS odgovora isključuje 1 ispitivanje kojoj CAARS nije primijenjen (LYBY).

U dva su akutna ispitivanja proučavani bolesnici s ADHD-om i komorbidnim alkoholizmom ili socijalnim anksioznim poremećajem, a u oba ispitivanja su poboljšani simptomi ADHD-a. U ispitivanju s komorbidnom zlouporabom alkohola, nije bilo razlika između atomoksetina i placebo u odnosu na obrasce korištenja alkohola. U ispitivanju s komorbidnom anksioznošću komorbidno stanje anksioznosti se nije pogoršalo liječenjem atomoksetinom.

Učinkovitost atomoksetina u održavanju odgovora na simptome dokazana je u ispitivanju u kojem su nakon početnog razdoblja aktivnog liječenja od 24 tjedna, bolesnici koji su zadovoljili kriterije za klinički značajan odgovor (definirano poboljšanjem oba CAARS-Inv: SV i CGI-S rezultata) randomizirani za primanje atomoksetina ili placebo tijekom dodatnih 6 mjeseci dvostruko slijepog liječenja. Veći udio bolesnika liječenih atomoksetinom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ispunjavao je kriterije za održavanje klinički značajnog odgovora na kraju 6 mjeseci (64,3% naspram 50,0%; $p = 0,001$). Bolesnici koji su liječeni atomoksetinom pokazali su statistički značajno bolje održavanje funkcioniranja u odnosu na bolesnike koji su liječeni placebo, što pokazuje manja prosječna promjena u ukupnom rezultatu prema ljestvici kvalitete života odraslih s ADHD-om (Adult ADHD Quality of Life Total Score) (AAQoL) u intervalu od 3 mjeseca ($p = 0,003$) i 6 mjeseci ($p = 0,002$).

QT/QTc ispitivanja

Temeljito QT/QTc ispitivanje, provedeno na zdravim odraslim osobama CYP2D6 sporim metabolizatorima, kojima je dana doza do 60 mg atomoksetina BID, pokazala je da se u maksimalno očekivanim koncentracijama utjecaj atomoksetina na QTc interval ne razlikuje značajno od placebo. Zabilježeno je neznatno povećanje QTc intervala s povećanom koncentracijom atomoksetina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika atomoksetina u djece i adolescenata slična je onima u odraslih. Farmakokinetika atomoksetina nije procijenjena u djece mlađe od šest godina.

Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da su kapsule atomoksetina i oralna otopina bioekvivalentne.

Apsorpcija

Atomoksetin se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene, dostižući prosječnu maksimalnu izmjerenu koncentraciju u plazmi (c_{\max}) otprilike 1 do 2 sata nakon primjene lijeka. Apsolutna bioraspoloživost atomoksetina nakon oralne primjene kretala se u rasponu od 63% do 94%, ovisno o individualnim razlikama u umjerenom metabolizmu prvog prolaza. Atomoksetin se može davati sa ili bez hrane.

Distribucija

Atomoksetin je široko rasprostranjen i obilno (98%) se veže za proteine plazme, prvenstveno albumin.

Biotransformacija

Atomoksetin prolazi biotransformaciju prvenstveno enzimskim putem citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Pojedinci sa smanjenom aktivnošću ovog puta (spori metabolizatori, PM) predstavljaju oko 7% populacije bijelaca i imaju veće koncentracije atomoksetina u plazmi u usporedbi s ljudima s normalnim metabolizmom (EM). Kod PM, AUC atomoksetina je približno 10 puta veća, a $C_{ss, \max}$ je oko 5 puta veći nego kod EM. Glavni oksidativni metabolit koji nastaje je 4-hidroksiatomoksetin koji se brzo glukuronizira. 4-hidroksiatomoksetin je ekvipotentan atomoksetinu, ali cirkulira u plazmi u mnogo nižim koncentracijama. Iako 4-hidroksiatomoksetin prvenstveno formira CYP2D6, kod pojedinaca kojima nedostaje aktivnost CYP2D6, 4-hidroksiatomoksetin može se formirati s nekoliko drugih enzima citokroma P450, ali sporijom brzinom. Atomoksetin ne inhibira niti inducira CYP2D6 u terapijskim dozama.

Enzimi citokroma P450: atomoksetin nije uzrokovao klinički značajnu inhibiciju ili indukciju enzima citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 i CYP2C9.

Eliminacija

Prosječni poluživot eliminacije atomoksetina nakon oralne primjene je 3,6 sati u EM i 21 sat u PM. Atomoksetin se izlučuje primarno kao 4-hidroksiatomoksetin-*O*-glukuronid, uglavnom u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika atomoksetina je linearna u rasponu ispitivanih doza i u EM i u PM.

Posebne populacije

Oštećenje jetre rezultira smanjenim klirensom atomoksetina, povećanim izlaganjem atomoksetinu (AUC se povećao dvostruko u umjerenom oštećenju i 4 puta u teškom oštećenju) i produljenim poluživotom osnovne (parent) djelatne tvari u usporedbi sa zdravim kontrolama istog genotipa normalnog CYP2D6 metabolizma. U bolesnika s umjerenim do ozbiljnim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B i C) potrebno je prilagoditi početne i ciljne doze (vidjeti dio 4.2).

Srednje koncentracije u plazmi atomoksetina za ispitanike s krajnjim stadijem bolesti bubrega (ESRD) općenito su bile veće od prosjeka za zdrave ispitanike što se vidi u povećanju c_{\max} (7% razlike) i $AUC_{0-\infty}$ (oko 65% razlike). Nakon korekcije tjelesne težine, razlike između dvije skupine su svedene na minimum. Farmakokinetika atomoksetina i njegovih metabolita kod pojedinaca s ESRD-om sugerira da nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu pokazali poseban rizik za ljude temeljen na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke sigurnosti, toksičnosti višekratnih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti ili reprodukcije i razvoja. Zbog ograničenja doze koje je nametnuo klinički (ili pretjerani farmakološki odgovor) životinja na lijek, u kombinaciji s razlikama u metabolizmu između vrsta, najviše podnošljive doze u životinje koje su korištene u nekliničkim ispitivanjima dovele su do izloženosti atomoksetinu koja je slična ili nešto viša od izloženosti postignute kod slabih CYP2D6 metabolizatora pri najvišoj preporučenoj dozi.

Ispitivanje je provedeno na mladim štakorima kako bi se procijenio učinak atomoksetina na rast i neurobihevioralni i seksualni razvoj. Uočena su mala kašnjenja u početku vaginalne prohodnosti (sve doze) i prepucijalnom odvajanju (≥ 10 mg/kg/dan), te neznatnom smanjenju epididimalne mase i broja spermija (≥ 10 mg/kg/dan); međutim, nije bilo učinaka na plodnost ili reproduktivnu sposobnost. Značaj ovih nalaza za ljude nije poznat.

Trudni kunići su tretirani s dozom do 100 mg/kg/dan atomoksetina tijekom cijelog razdoblja organogeneze. U ovoj dozi u 1 od 3 ispitivanja uočeno je smanjenje živih plodova, povećanje rane resorpcije, neznatno povećanje incidencija atipičnog podrijetla karotidne arterije i odsutne subklavijalne arterije. Ovi su nalazi promatrani u dozama koje su uzrokovale blagu toksičnost za majku. Učestalost ovih nalaza unutar je povijesnih kontrolnih vrijednosti. Doza bez učinka za ove nalaze bila je 30 mg/kg/dan. Izloženost (AUC) nevezanom atomoksetinu u kunića, sa 100 mg/kg/dan, bila je otprilike 3,3 puta (EM CYP2D6) i 0,4 puta (PM CYP2D6) u ljudi u maksimalnoj dnevnoj dozi od 1,4 mg / kg /dan. Otkrića u jednom od tri ispitivanja na kunićima bila su dvosmislena i značaj za čovjeka nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kukuruzni škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
dimetikon (350)

Ovojnica kapsule

Attoxem 10 mg tvrde kapsule
želatina
natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
voda, pročišćena

Attoxem 18 mg tvrde kapsule
želatina
natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
voda, pročišćena

Attoxem 25 mg tvrde kapsule
želatina

natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)
voda, pročišćena

Attoxem 40 mg tvrde kapsule
želatina
natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)
voda, pročišćena

Attoxem 60 mg tvrde kapsule
želatina
natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
voda, pročišćena

Attoxem 80 mg tvrde kapsule
želatina
natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
voda, pročišćena

Attoxem 100 mg tvrde kapsule
želatina
natrijev laurilsulfat (E487)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
voda, pročišćena

Tinta za označavanje (crna)
Shellac Glaze-45% (20% esterificiran) u etanolu
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija koja sadrži PVC/PE/PCTFE-aluminijske blistere ili PA/AL/PVC- aluminijske blistere.

Veličine pakiranja:

Attoxem 10 mg – 7 tvrdih kapsula
Attoxem 18 mg – 7 tvrdih kapsula
Attoxem 25 mg – 28 tvrdih kapsula
Attoxem 40 mg – 28 tvrdih kapsula
Attoxem 60 mg – 28 tvrdih kapsula
Attoxem 80 mg – 28 tvrdih kapsula
Attoxem 100 mg – 28 tvrdih kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Attoxem 10 mg tvrde kapsule: HR-H-078206345
Attoxem 18 mg tvrde kapsule: HR-H-567722566
Attoxem 25 mg tvrde kapsule: HR-H-678485883
Attoxem 40 mg tvrde kapsule: HR-H-203615656
Attoxem 60 mg tvrde kapsule: HR-H-931412300
Attoxem 80 mg tvrde kapsule: HR-H-938595156
Attoxem 100 mg tvrde kapsule: HR-H-236399204

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04.05.2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-