SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atomoxetín Amarox 10 mg tvrdé kapsuly
Atomoxetín Amarox 18 mg tvrdé kapsuly
Atomoxetín Amarox 25 mg tvrdé kapsuly
Atomoxetín Amarox 40 mg tvrdé kapsuly
Atomoxetín Amarox 60 mg tvrdé kapsuly
Atomoxetín Amarox 80 mg tvrdé kapsuly
Atomoxetín Amarox 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 10 mg atomoxetínu.
Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 18 mg atomoxetínu.
Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 25 mg atomoxetínu.
Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 40 mg atomoxetínu.
Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 60 mg atomoxetínu.
Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 80 mg atomoxetínu.
Každá kapsula obsahuje atomoxetínium-chlorid, čo zodpovedá 100 mg atomoxetínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Atomoxetín Amarox 10 mg tvrdé kapsuly
Biele nepriehľadné/biele nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 5 s potlačou „I“ na viečku a „105“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

Atomoxetín Amarox 18 mg tvrdé kapsuly
Žlté/biele nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 4 s potlačou „I“ na viečku a „106“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

Atomoxetín Amarox 25 mg tvrdé kapsuly
Modré nepriehľadné /biele nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 3 s potlačou „I“ na viečku a „107“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

Atomoxetín Amarox 40 mg tvrdé kapsuly
Modré nepriehľadné/modré nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 s potlačou „I“ na viečku a „108“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

Atomoxetín Amarox 60 mg tvrdé kapsuly
Modré nepriehľadné/žlté tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 s potlačou „I“ na viečku a „109“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

Atomoxetín Amarox 80 mg tvrdé kapsuly
Hnedé nepriehľadné/biele nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 s potlačou „I“ na viečku a „110“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

Atomoxetín Amarox 100 mg tvrdé kapsuly

Hnedé nepriehľadné/hnedé nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 1 s potlačou „I“ na viečku a „111“ na tele, naplnené bielym až takmer bielym granulovaným práškom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Atomoxetín Amarox je indikovaný na liečbu hyperkinetickej poruchy (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD) deťom vo veku 6 rokov a starším, dospievajúcim a dospelým ako súčasť komplexného liečebného programu. Liečbu musí začať odborník na liečbu ADHD, ako napríklad pediater, detský/dorastový psychiater alebo psychiater. Diagnóza má byť stanovená v súlade s aktuálnymi kritériami DSM alebo odporúčaniami medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH.

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Liek Atomoxetín Amarox sa môže podávať ráno ako jednorazová denná dávka. U pacientov, u ktorých sa pri užívaní lieku Atomoxetín Amarox v jednorazovej dennej dávke nedosiahla uspokojujúca klinická odpoveď (znášanlivosť [napr. nauzea alebo somnolencia] alebo účinnosť), môže byť užitočné rozdelenie tejto dávky do dvoch rovnakých dávok užívaných dvakrát denne, ráno a neskoro popoludní alebo podvečer.

Pediatrická populácia

Dávkovanie u pediatrickej populácie s telesnou hmotnosťou až do 70 kg:
Liečba liekom Atomoxetín Amarox sa má začať celkovou dennou dávkou približne 0,5 mg/kg. Počiatočná dávka sa má udržiavať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je približne 1,2 mg/kg/deň (v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta a dostupných síl atomoxetínu). Pri dávkach prevyšujúcich 1,2 mg/kg/deň sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Bezpečnosť jednorazových dávok prevyšujúcich 1,8 mg/kg/deň a celkových denných dávok prevyšujúcich 1,8 mg/kg sa systematicky nehodnotila. V niektorých prípadoch môže byť vhodné v liečbe pokračovať do dospelosti.

Dávkovanie u pediatrickej populácie, ktorej telesná hmotnosť presahuje 70 kg:
Liečba liekom Atomoxetín Amarox sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Začiatočná dávka sa má udržiavať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a

znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je 80 mg. Pri dávkach prevyšujúcich 80 mg sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazových dávok prevyšujúcich 120 mg a celkových denných dávok prevyšujúcich 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Dospelí:
Liečba liekom Atomoxetín Amarox sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Začiatočná dávka sa má udržiavať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia denná dávka je 80 mg až 100 mg. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazových dávok prevyšujúcich 120 mg a celkových denných dávok prevyšujúcich 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Doplňujúce informácie pre bezpečné používanie tohto lieku:

Vyšetrenie pred liečbou:
Skôr ako predpíšete tento liek je potrebné dôkladne poznať anamnézu a zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta, vrátane krvného tlaku a srdcovej frekvencie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Priebežný monitoring:
Kardiovaskulárny stav pacienta sa má pravidelne monitorovať, krvný tlak a srdcová frekvencia sa majú zaznamenávať po každej úprave dávky, a potom minimálne každých 6 mesiacov. U pediatrických pacientov sa odporúča zaznamenávanie hodnôt do percentilového grafu. U dospelých sa majú dodržiavať aktuálne odporúčané liečebné postupy pre hypertenziu (pozri časť 4.4).

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

Liečba liekom Atomoxetín Amarox môže byť časovo obmedzená. Ak pacienti pokračujú v liečbe atomoxetínom dlhšie ako 1 rok, má sa uskutočniť opakované hodnotenie potreby liečby, hlavne ak sa u pacienta dosiahla stabilná a uspokojivá odpoveď.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene: U pacientov so stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda B podľa Childa-Pugha) majú byť začiatočné i cieľové dávky znížené na 50 % zvyčajnej dávky. U pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C podľa Childa-Pugha) majú byť počiatočné i cieľové dávky znížené na 25 % zvyčajnej dávky (pozri časť 5.2).

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

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

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

Pediatrická populácia do šiestich rokov: Bezpečnosť a účinnosť Atomoxetínu Amarox u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené. Z tohto dôvodu sa liek Atomoxetín Amarox nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania
Na perorálne použitie. Liek Atomoxetín Amarox sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom so závažnou kardiovaskulárnou alebo cerebrovaskulárnou poruchou (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní – Kardiovaskulárne účinky). Závažné kardiovaskulárne poruchy môžu zahŕňať ťažkú hypertenziu, srdcové zlyhanie, arteriálne okluzívne ochorenie, angínu pektoris, hemodynamicky signifikantnú vrodenú srdcovú chybu, kardiomyopatiu, infarkt myokardu, potenciálne život ohrozujúce arytmie a kanálopatie (poruchy spôsobené dysfunkciou iónových kanálov). Závažná cerebrovaskulárna porucha môže zahŕňať cerebrálnu aneuryzmu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom s feochromocytómom alebo s anamnézou feochromocytómu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní – Kardiovaskulárne účinky).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sérotonínový syndróm
Sérotonínový syndróm bol hlásený pri súbežnom užívaní atomoxetínu s inými sérotonergnými liekmi (napr. inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu [*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI], selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu [*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], ostatné SNRI, triptány, opioidy a tricyklické a tetracyklické antidepresíva). Ak je potrebné súbežné užívanie atomoxetínu so sérotonergným liekom, je dôležité rýchle rozpoznanie príznakov sérotonínového syndrómu. Tieto príznaky môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.
Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

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

Náhla smrť a už existujúce srdcové abnormality
Náhla smrť bola hlásená u pacientov so štrukturálnymi srdcovými abnormalitami, ktorí užívali atomoxetín vo zvyčajných dávkach. Hoci niektoré závažné štrukturálne srdcové abnormality samotné nesú zvýšené riziko náhlej smrti, atomoxetín môžu pacienti so známou štrukturálnou srdcovou

abnormalitou užívať len s opatrnosťou a po konzultácii s kardiológom.

Kardiovaskulárne účinky
Atomoxetín môže ovplyvňovať srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

U väčšiny pacientov užívajúcich atomoxetín sa vyskytuje mierne zvýšenie srdcovej frekvencie (v priemere <10 úderov za minútu[*beats per minute*, bpm]) a/alebo zvýšenie krvného tlaku (v priemere <5 mm Hg) (pozri časť 4.8).

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

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

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

Atomoxetín sa nemá používať u pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi poruchami (pozri časť 4.3 Kontraindikácie – Závažné kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne poruchy). Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých sa základný zdravotný stav môže zhoršiť zvýšením krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ako sú napríklad pacienti s hypertenziou, tachykardiou či srdcovocievnymi alebo mozgovocievnymi chorobami.

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

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

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

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

Účinky na pečeň
Veľmi zriedkavo bolo spontánne hlásené poškodenie pečene, ktoré sa prejavilo zvýšením hepatálnych enzýmov a bilirubínu so žltačkou. Takisto veľmi zriedkavo bolo hlásené ťažké poškodenie pečene vrátane zlyhania pečene. Liečba atomoxetínom sa má prerušiť a nemá sa znovu začať u pacientov so žltačkou alebo laboratórne preukázaným poškodením pečene.

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

Agresívne správanie, hostilita alebo emočná labilita
V klinických skúšaniach u detí, dospievajúcich a dospelých liečených atomoxetínom bola v porovnaní s placebom častejšie pozorovaná hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a zlosť). Emočná labilita bola v klinických skúšaniach častejšie pozorovaná u detí liečených atomoxetínom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Vo všeobecnosti, pacienti musia byť starostlivo sledovaní kvôli zhoršeniu agresívneho správania, hostility alebo emočnej lability.
U pediatrických pacientov boli hlásené závažné prípady vrátane hlásení o fyzickom napadnutí alebo vyhrážaní sa a o myšlienkach na ublíženie iným. Rodiny a opatrovatelia pediatrických pacientov liečených atomoxetínom majú byť poučení, aby okamžite upozornili zdravotníckeho pracovníka, ak zaznamenajú významné zmeny nálady alebo vzorcov správania, najmä po začatí liečby alebo zmene dávky. Lekári majú zhodnotiť potrebu úpravy dávky alebo prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli zmeny správania.

Možné alergické reakcie
U pacientov užívajúcich atomoxetín sa zaznamenali alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií, vyrážky, angioneurotického opuchu a žihľavky, hoci boli menej časté.

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

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

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

Novo prepuknutá alebo zhoršujúca sa komorbidná depresia, úzkosť a tiky
V kontrolovanej štúdii s pediatrickými pacientmi s ADHD a komorbidnými chronickými motorickými tikmi alebo s Tourettovou poruchou pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie tikov v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V kontrolovanej štúdii s dospievajúcimi pacientmi s ADHD a komorbidnou depresívnou poruchou, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie depresie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V dvoch kontrolovaných štúdiách (jednej s detskými pacientmi a jednej s dospelými pacientmi) s pacientmi s ADHD a komorbidnými úzkostnými poruchami, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie úzkosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

U pacientov liečených atomoxetínom boli po uvedení lieku na trh zriedkavo hlásené prípady úzkosti a depresie alebo depresívnej nálady a veľmi zriedkavo tiky (pozri časť 4.8).

Pacienti s ADHD liečení atomoxetínom majú byť sledovaní, či sa u nich objavia alebo zhoršia úzkostné symptómy, depresívne nálady a depresie alebo tiky.

Pediatrická populácia do šiestich rokov
Atomoxetín sa nemá používať u pacientov mladších ako šesť rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť neboli v tejto vekovej skupine stanovené.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Sérotonergné lieky
Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou v kombinácii so sérotonergnými liekmi, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), opioidmi, ako je tramadol, a tetracyklickými či tricyklickými antidepresívami, pretože sa zvyšuje riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

Účinok iných liekov na atomoxetín
IMAO
Atomoxetín sa nemá používať spolu s IMAO (pozri časť 4.3).

Inhibítory CYP2D6 (SSRI (napr. fluoxetín, paroxetín), chinidín, terbinafín)
U pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže expozícia atomoxetínu 6- až 8-násobne zvýšiť a $C_{ss\ max}$ môže byť 3 až 4-krát vyššia, pretože sa metabolizuje prostredníctvom CYP2D6. Pomalšia titrácia a konečné zníženie dávky atomoxetínu môže byť nevyhnutné u tých pacientov, ktorí už užívajú lieky inhibujúce enzým CYP2D6. V prípade, že je inhibítor CYP2D6 predpísaný alebo vysadený po dosiahnutí vhodnej dávky atomoxetínu, má sa pre prípad potreby úpravy dávky znovu zhodnotiť klinická odpoveď a znášanlivosť.

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

Salbutamol (alebo ďalšie beta2-agonisty)
Atomoxetín sa má s opatrnosťou podávať pacientom liečeným vysokou dávkou nebulizovaného či systémovo podávaného salbutamolu (alebo iných beta2-agonistov) a to kvôli tomu, že sa tým môže znásobiť účinok salbutamolu na kardiovaskulárny systém.

Zistili sa protichodné výsledky týkajúce sa tejto interakcie. Systémovo podávaný salbutamol (600 µg i.v. počas 2 hodín) v kombinácii s atomoxetínom (60 mg dvakrát denne počas 5 dní) indukoval zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Tento účinok bol najzreteľnejší po počiatočnom súbežnom podaní salbutamolu a atomoxetínu, ale po 8 hodinách sa vrátili hodnoty k východiskovým. V štúdii so zdravými dospelými Ázijčanmi, ktorí boli extenzívnymi metabolizérmi atomoxetínu, sa účinky na krvný tlak a srdcovú frekvenciu pri štandardnej inhalovanej dávke salbutamolu (200 µg) nezvýšili ani pri krátkodobom súbežnom podaní atomoxetínu (80 mg jedenkrát denne počas 5 dní). Srdcová frekvencia po viacnásobnej inhalácii salbutamolu (800 µg) bola podobná v prítomnosti alebo neprítomnosti atomoxetínu. Pozornosť treba venovať monitorovaniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku a možno bude potrebné upraviť dávku buď atomoxetínu alebo salbutamolu (alebo iných beta2-agonistov) v prípade, že pri súbežnom podaní týchto liekov signifikantne vzrastie srdcová frekvencia a krvný tlak.

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

Pri užívaní atomoxetínu sú potenciálnym rizikom epileptické záchvaty. Pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že znižujú prah epileptických záchvatov (ako sú tricyklické antidepresíva alebo SSRI, neuroleptiká, fenotiazíny alebo butyrofenón, meflochín, chlorochín, bupropión alebo tramadol) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Navyše sa odporúča opatrnosť pri ukončení súbežnej terapie s benzodiazepínmi z dôsledku možného výskytu epileptických záchvatov pri vysadení.

Antihypertenzíva
Atomoxetín sa má užívať opatrne s liekmi na hypertenziu. Kvôli možnému zvýšeniu krvného tlaku, môže atomoxetín znížiť účinnosť antihypertenzív/liekov na liečbu hypertenzie. Pozornosť sa má venovať monitorovaniu krvného tlaku a v prípade signifikantných zmien v krvnom tlaku môže byť potrebné prehodnotenie liečby atomoxetínom alebo antihypertenzívami.

Vazopresíva a lieky na zvýšenie krvného tlaku
V súvislosti s možnými účinkami na krvný tlak sa má atomoxetín podávať spolu s vazopresívami alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku (napr. salbutamol) opatrne. Pozornosť treba venovať monitoringu krvného tlaku a v prípade signifikantných zmien v hodnotách krvného tlaku môže byť potrebné prehodnotenie liečby či už atomoxetínom alebo vazopresívami.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sú obmedzené. Atomoxetín má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Atomoxetín sa oproti placebu spájal s vyšším výskytom únavy, spavosti a závratu u pediatrických a dospelých pacientov. Pacientom je nutné odporučiť, aby boli opatrní pri vedení motorových vozidiel alebo obsluhe nebezpečných strojov, až kým si nebudú dostatočne istí, že ich výkon nie je ovplyvnený atomoxetínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Pediatrická populácia

Súhrn bezpečnostného profilu
U pacientov v placebom kontrolovaných skúšaniach sú bolesť hlavy, bolesť brucha[1] a pokles chuti do jedla nežiaducimi udalosťami najčastejšie spájanými s atomoxetínom a udávalo ich asi 19 %, 18 % a 16 % pacientov, v uvedenom poradí, ale len zriedkavo viedli k ukončeniu užívania lieku (miera ukončení - 0,1 % kvôli bolestiam hlavy, 0,2 % kvôli bolesti brucha a 0,0 % kvôli poklesu chuti do jedla). Bolesti brucha a znížená chuť do jedla sú zvyčajne prechodné.

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

Nevoľnosť, vracanie a ospalosť[2] sa môžu vyskytnúť u okolo 10 % až 11 % pacientov, predovšetkým počas prvého mesiaca liečby. Tieto epizódy boli, čo sa týka závažnosti, zvyčajne iba mierne až stredne závažné, boli prechodné a neviedli k významnému počtu prípadov ukončenia liečby (miera ukončení ≤ 0,5 %).

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

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

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických skúšaniach a zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté** ≥1/10	**Časté** ≥1/100 až <1/10	**Menej časté** ≥1/1 000 až <1/100	**Zriedkavé** ≥1/10 000 až <1/1 000	**Neznáme**
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	anorexia (strata chuti do jedla)			
Psychiatrické poruchy		podráždenosť, výkyvy nálad,	udalosti vzťahujúce sa		bruxi-zmus

		nespavosť[3], agitácia*, úzkosť, depresia a depresívna nálada*, tiky*	k samovraždе, agresivita, hostilita, emočná labilita*, psychózy (vrátane halucinácií)*		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, spavosť[2]	závraty	synkopa, tremor, migréna, parestézia*, hypoestézia*, epileptické záchvaty**		
Poruchy oka		mydriáza	rozmazané videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu**		
Poruchy ciev				Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe (pozri časť 4.4)		
Poruchy gastrointesti-nálneho traktu	bolesť brucha[1], vracanie, nauzea	zápcha, dyspepsia			
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšenie hodnôt bilirubínu v krvi*	abnormálne/ zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií, žltačka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída, pruritus, vyrážka	hyperhidróza, alergické reakcie		
Poruchy obličiek a močových ciest				močenie s oneskore-ným začiatkom, retencia moču	

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				priapizmus, bolesť mužských pohlavných orgánov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, letargia, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4)	asténia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie krvného tlaku[4], zvýšenie srdcovej frekvencie[4]	pokles telesnej hmotnosti			

[1]Zahŕňa tiež bolesť v hornej časti brucha, žalúdočné ťažkosti, brušné a epigastrické ťažkosti.
[2]Zahŕňa tiež útlm.
[3]Zahŕňa skorú, strednú a neskorú (skoré ranné prebúdzanie) nespavosť.
[4]Zistené hodnoty srdcovej frekvencie a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií.
* Pozri časť 4.4.
** Pozri časť 4.4 a časť 4.5.

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

Dospelí
Súhrn bezpečnostného profilu
V klinických štúdiách s ADHD u dospelých pacientov mali v priebehu liečby atomoxetínom najvyššiu frekvenciu nežiaducich účinkov nasledujúce triedy orgánových systémov: gastrointestinálny, nervový systém a psychiatrické poruchy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (≥ 5 %) boli pokles chuti do jedla (14,9 %), nespavosť (11,3 %), bolesť hlavy (16,3 %), sucho v ústach (18,4 %) a nauzea (26,7 %). Väčšina týchto nežiaducich účinkov bola mierna alebo stredne závažná a udalosti najčastejšie popisované ako závažné boli nauzea, nespavosť, únava a bolesť hlavy. Ťažkosť s retenciou moču alebo močenie s oneskoreným začiatkom u dospelých možno považovať za potenciálne súvisiace s atomoxetínom.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických skúšaniach a zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh u dospelých pacientov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií
Odhad frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté** ≥1/10	**Časté** ≥1/100 až <1/10	**Menej časté** ≥1/1 000 až <1/100	**Zriedkavé** ≥1/10 000 až <1/1 000
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla			
Psychiatrické poruchy	insomnia[2]	agitácia*, pokles libida, poruchy spánku, depresia a depresívna nálada*, úzkosť	udalosti vzťahujúce sa k samovražde*, agresivita, hostilita a emočná labilita*, nepokoj, tiky*	psychózy (vrátane halucinácií)*
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty, dysgeúzia, parestézia, somnolencia (vrátane sedácie), tremor	synkopa, migréna, hypoestézia*	epileptické záchvaty**
Poruchy oka			rozmazané videnie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia	predĺženie QT intervalu**	
Poruchy ciev		sčervenanie, návaly tepla	pocit chladu v periférnych častiach tela	Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe (pozri časť 4.4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach, nauzea	bolesť brucha[1], zápcha, dyspepsia, flatulencia, vracanie		
Poruchy pečene a žlčových ciest				abnormálne/zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií, žltačka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene, zvýšenie hodnôt krvného bilirubínu*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída, hyperhidróza, vyrážka	alergické reakcie[4], pruritus, žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			svalové spazmy	
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, polakizúria, močenie s oneskoreným	nutkanie na močenie	

		začiatkom, retencia moču		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		dysmenorea, poruchy ejakulácie, erektilná dysfunkcia, prostatitída, bolesť mužských pohlavných orgánov	zlyhanie ejakulácie, nepravidelná menštruácia, abnormálny orgazmus	priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, letargia, zimnica, panické pocity, podráždenosť, smäd	pocit chladu, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie krvného tlaku[3], zvýšenie srdcovej frekvencie[3]	pokles hmotnosti		

[1] Zahŕňa tiež bolesť v hornej časti brucha, žalúdočné ťažkosti, brušné a epigastrické ťažkosti.
[2] Tiež zahŕňa skorú, strednú a neskorú (skoré ranné prebúdzanie) nespavosť.
[3] Zistené hodnoty srdcovej frekvencie a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií.
[4] Zahŕňa anafylaktickú reakciu a angioneurotický opuch.
* Pozri časť 4.4
** Pozri časť 4.4 a časť 4.5

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

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

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky
Po uvedení lieku na trh sa vyskytli hlásenia o nefatálnych akútnych a chronických predávkovaniach samotným atomoxetínom. Najčastejšie udávanými symptómami v súvislosti s akútnym a chronickým predávkovaním boli gastrointestinálne symptómy, somnolencia, závrat, tras a neobvyklé správanie. Bola hlásená aj hyperaktivita a agitácia. Tiež sa pozorovali prejavy a symptómy zodpovedajúce miernej až strednej aktivácii sympatikového nervového systému (napr. tachykardia, zvýšenie krvného tlaku, mydriáza, sucho v ústach) a boli hlásené prípady svrbenia a vyrážky. Väčšina udalostí bola

mierna až stredne závažná. V niektorých prípadoch predávkovania zahŕňajúcich atomoxetín boli hlásené epileptické záchvaty a veľmi zriedkavo predĺženie QT intervalu a sérotonínový syndróm. Tiež boli hlásené prípady fatálneho, akútneho predávkovania zahŕňajúceho spoločné požitie atomoxetínu a aspoň jedného ďalšieho lieku.

Existujú len obmedzené skúsenosti s predávkovaním atomoxetínom v klinických štúdiách.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky
Atomoxetín je vysoko selektívny a silný inhibítor presynaptického noradrenergného transportéra, čo vytvára predpoklad pre mechanizmus účinku bez priameho ovplyvnenia transportérov sérotonínu alebo dopamínu. Atomoxetín má minimálnu afinitu k iným noradrenergným receptorom, či iným transportérom, alebo receptorom neurotransmiterov. Atomoxetín má dva hlavné oxidačné metabolity: 4-hydroxyatomoxetín and N-demetylatomoxetín. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín v úlohe inhibítora transportéra noradrenalínu, ale na rozdiel od atomoxetínu, tento metabolit tiež vykazuje určitú inhibičnú aktivitu na sérotonínový transportér. Je však pravdepodobné, že účinok na sérotonínový transportér je minimálny, pretože väčšina 4-hydroxyatomoxetínu je ďalej metabolizovaná, takže v plazme cirkuluje v oveľa menších koncentráciách (1 % koncentrácia atomoxetínu u extenzívnych metabolizérov a 0,1 % koncentrácia atomoxetínu u pomalých metabolizérov). N-demetylatomoxetín má podstatne nižšiu farmakologickú aktivitu ako atomoxetín. V rovnovážnom stave cirkuluje v plazme u extenzívnych metabolizérov v nižších koncentráciách a u pomalých metabolizérov v koncentráciách porovnateľných s materským liečivom.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia
Atomoxetín bol hodnotený v skúšaniach, ktorých sa zúčastnilo viac ako 5 000 detí a dospievajúcich s ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe ADHD sa pôvodne zistila v šiestich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaniach v dĺžke trvania šesť až deväť týždňov. Prejavy a príznaky ADHD sa vyhodnocovali porovnávaním priemernej zmeny od východiskového po výsledný stav u pacientov liečených atomoxetínom a pacientov liečených placebom. V každom z týchto šiestich skúšaní bol atomoxetín v redukcii prejavov a symptómov ADHD štatisticky významne účinnejší ako placebo.

Okrem toho sa preukázala účinnosť atomoxetínu pri udržaní symptómovej odpovede a to v jednoročnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s viac ako 400 deťmi a dospievajúcimi, ktoré sa realizovalo predovšetkým v Európe (približne 3-mesačná otvorená akútna liečba, po ktorej

nasledovala 9-mesačná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná udržiavacia liečba). Pomer pacientov, u ktorých došlo po 1 roku k relapsu ochorenia, bol 18,7% a 31,4 % (pre atomoxetín a placebo, v uvedenom poradí). Po 1 roku liečby atomoxetínom pacienti, ktorí pokračovali v jeho užívaní ešte ďalších 6 mesiacov, vykazovali menšiu pravdepodobnosť relapsu či čiastočného návratu symptómov oproti pacientom, ktorí prerušili aktívnu liečbu a prešli na placebo (2 % verzus 12 %, v uvedenom poradí). U detí a dospievajúcich sa má pri dlhodobej liečbe pravidelne hodnotiť jej prínos.

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

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

Dospelá populácia
Atomoxetín bol hodnotený v klinických skúšaniach u vyše 4 800 dospelých, ktorí vyhoveli diagnostickým kritériám DSM-IV pre ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe dospelých bola potvrdená v šiestich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaniach v dĺžke trvania od desiatich do šestnástich týždňov. Prejavy a príznaky ADHD boli hodnotené porovnaním priemernej zmeny medzi počiatočným a výsledným stavom u pacientov liečených atomoxetínom alebo placebom. V každom z týchto šiestich skúšaní bol atomoxetín štatisticky signifikantne účinnejší ako placebo v znížení prejavov a príznakov ADHD (tabuľka X). V porovnaní s pacientmi liečenými placebom došlo u pacientov liečených atomoxetínom vo všetkých 6 akútnych štúdiách k štatisticky signifikantnému zlepšeniu celkovej závažnosti ochorenia podľa škály CGI-S (*Clinical Global Improvement - Severity*) na konci štúdie a vo všetkých 3 akútnych štúdiách, v ktorých bol tento parameter sledovaný, aj k štatisticky významnému zlepšeniu fungovania spojeného s ADHD (tabuľka X). Dlhodobá účinnosť sa potvrdila v 2 šesťmesačných, placebom kontrolovaných štúdiách, ale nebola dokázaná v tretej štúdii (tabuľka X).

Tabuľka X Priemerné zmeny parametrov účinnosti v placebom kontrolovaných štúdiách

Zmeny oproti počiatočnej hodnote u pacientov s najmenej jednou následnou hodnotou po zahájení liečby (LOCF)								
			CAARS-Inv: SV alebo AISRS[a]		**CGI-S**		**AAQoL**	
štúdia	**liečba**	**N**	**priemerná zmena**	**hodnota p**	**priemerná zmena**	**hodnota p**	**priemerná zmena**	**hodnota p**
Akútne štúdie								
LYAA	ATX PBO	133 134	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-
LYAO	ATX PBO	124 124	-10,5 -6,7	0,002	-0,9 -0,5	0,002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-1,0 -0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8,7 -5,6	<0,001	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10,7 -7,2	<0,001	-1,1 -0,7	<0,001	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14,3 -8,8	<0,001	-1,3 -0,8	<0,001	12,83 8,20	<0,001

Dlhodobé štúdie								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14,3 -8,3	<0,001	-1,2 -0,7	<0,001	-	-

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

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

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

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

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

		Odpoveď definovaná ako zlepšenie o aspoň 1 bod CGI-S			**Odpoveď definovaná ako 40 % zlepšenie CAARS-Inv: SV pri dosiahnutí cieľového parametra**		
skupina	**liečba**	**N**	**n (%)**	**hodnota p**	**N**	**n (%)**	**hodnota p**
Zlúčené akútne štúdie[a]							
	ATX PBO	640 652	401 (62,7%) 283 (43,4%)	<0,001	841 851	347 (41,3%) 215 (25,3%)	<0,001
Zlúčené dlhodobé štúdie[a]							
	ATX PBO	758 611	482 (63,6%) 301 (49,3%)	<0,001	663 557	292 (44,0%) 175 (31,4%)	<0,001

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

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

Účinnosť atomoxetínu v udržaní symptomatikovej odpovede bola dokázaná v štúdii, v ktorej po počiatočnom 24-týždňovom období aktívnej liečby boli pacienti spĺňajúci kritériá klinicky významnej odpovede (definovanej zlepšením škály CAARS-Inv: Sv a škály CGI-S) randomizovaní na dvojito zaslepenú liečbu atomoxetínom alebo placebom po dobu ďalších 6 mesiacov. Na konci 6-mesačného obdobia splnila kritériá klinicky významnej odpovede väčšia časť pacientov liečených atomoxetínom než placebom (64,3 % oproti 50,0 %; p = 0,001). Pacienti liečení atomoxetínom preukázali štatisticky

významne lepšie udržanie funkčnosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, čo bolo dokázané menšou priemernou zmenou celkového skóre škály *Adult ADHD Quality of Life* (AAQoL) v intervale 3 mesiacov (p = 0,003) a 6 mesiacov (p = 0,002).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atomoxetínu u detí a dospievajúcich je obdobná ako u dospelých. Farmakokinetika atomoxetínu u detí mladších ako 6 rokov sa neskúmala.

Farmakokinetické štúdie potvrdili, že atomoxetín vo forme kapsúl a vo forme perorálneho roztoku je bioekvivalentný.

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

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

Biotransformácia
Atomoxetín prechádza biotransformáciou predovšetkým prostredníctvom enzymatickej cesty cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Jedinci so zníženou aktivitou tejto cesty (pomalí metabolizéri) predstavujú asi 7 % belochov a majú v porovnaní s ľuďmi s normálnou aktivitou (extenzívni metabolizéri) vyššie plazmatické koncentrácie atomoxetínu. U pomalých metabolizérov je AUC atomoxetínu približne 10-krát väčšia a $C_{ss\ max}$ asi 5-krát väčšia ako u extenzívnych metabolizérov. Hlavným oxidačným metabolitom je 4-hydroxyatomoxetín, ktorý sa rýchlo glukuronidizuje. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín, avšak cirkuluje v plazme pri oveľa nižších koncentráciách. Aj keď 4-hydroxyatomoxetín vzniká predovšetkým prostredníctvom CYP2D6, u jedincov, ktorým chýba aktivita CYP2D6, sa môže 4-hydroxyatomoxetín tvoriť aj prostredníctvom niekoľkých ďalších enzýmov cytochrómu P450, avšak pomalším tempom. Pri terapeutických dávkach atomoxetín neinhibuje ani neindukuje CYP2D6.

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

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov
Porucha funkcie pečene má za následok znížený klírens atomoxetínu, zvýšenú expozíciu atomoxetínu (AUC zvýšená 2x pri stredne ťažkej poruche a 4x pri ťažkej poruche) a predĺžený polčas materskej látky v porovnaní so zdravou kontrolou s rovnakým genotypom extenzívnych CYP2D6 metabolizérov. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha) by mala byť upravená počiatočná aj terapeutická dávka (pozri časť 4.2).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

škrob, predželatinovaný
dimetikón

Obal kapsuly:

10 mg
Viečko:
oxid titaničitý

želatína
laurylsíran sodný

Telo:
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

18 mg
Viečko:
žltý oxid železitý
želatína
laurylsíran sodný

Telo:
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

25 mg
Viečko:
oxid titaničitý
indigokarmín
želatína
laurylsíran sodný

Telo:
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

40 mg
Viečko:
žltý oxid železitý
indigokarmín
želatína
laurylsíran sodný

Telo:
oxid titaničitý
indigokarmín
želatína
laurylsíran sodný

60 mg
Viečko:
oxid titaničitý
indigokarmín
želatína
laurylsíran sodný

Telo:
žltý oxid železitý
želatína
laurylsíran sodný

80 mg
Viečko:
žltý oxid železitý
červený oxid železitý
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

Telo:
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

100 mg
Viečko:
žltý oxid železitý
červený oxid železitý
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

Telo:
žltý oxid železitý
červený oxid železitý
oxid titaničitý
želatína
laurylsíran sodný

Čierny atrament:
šelak
čierny oxid železitý
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadné blistrové balenie z PVC/PE/Aclar-Al obsahujúce 7, 28, 30, 56 a 98 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Kapsuly nie sú určené na otváranie. Atomoxetín dráždi oči. V prípade kontaktu obsahu kapsúl s očami je potrebné postihnuté oko okamžite vypláchnuť vodou a vyhľadať lekársku pomoc. Ruky a všetky

potenciálne kontaminované povrchy sa majú čo najskôr umyť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252TR Voorschoten
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Atomoxetín Amarox 10 mg: 78/0418/26-S
Atomoxetín Amarox 18 mg: 78/0419/26-S
Atomoxetín Amarox 25 mg: 78/0420/26-S
Atomoxetín Amarox 40 mg: 78/0421/26-S
Atomoxetín Amarox 60 mg: 78/0422/26-S
Atomoxetín Amarox 80 mg: 78/0423/26-S
Atomoxetín Amarox 100 mg: 78/0424/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2026