

1. NÁZOV LIEKU

Atofab 10 mg tvrdé kapsuly

Atofab 18 mg tvrdé kapsuly

Atofab 25 mg tvrdé kapsuly

Atofab 40 mg tvrdé kapsuly

Atofab 60 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Atofab 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg atomoxetínu ako 11,43 mg atomoxetíni-um-chloridu.

Atofab 18 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 18 mg atomoxetínu ako 20,57 mg atomoxetíni-um-chloridu.

Atofab 25 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg atomoxetínu ako 28,57 mg atomoxetíni-um-chloridu.

Atofab 40 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg atomoxetínu ako 45,71 mg atomoxetíni-um-chloridu.

Atofab 60 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 60 mg atomoxetínu ako 68,57 mg atomoxetíni-um-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Atofab 10 mg tvrdé kapsuly

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka $15,7 \pm 0,4$ mm) s nepriehľadným bielym vrchnákom označeným čiernym atramentom „10“ a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Atofab 18 mg tvrdé kapsuly

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka $15,7 \pm 0,4$ mm) s nepriehľadným sýtožltým vrchnákom označeným čiernym atramentom „18“ a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Atofab 25 mg tvrdé kapsuly

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka $15,7 \pm 0,4$ mm) s nepriehľadným modrým vrchnákom označeným čiernym atramentom „25“ a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Atofab 40 mg tvrdé kapsuly:

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka $15,7 \pm 0,4$ mm) s nepriehľadným modrým vrchnákom označeným čiernym atramentom „40“ a nepriehľadným modrým telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Atofab 60 mg tvrdé kapsuly:

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 2 (dĺžka $17,6 \pm 0,4$ mm) s nepriehľadným modrým vrchnákom označeným čiernym atramentom „60“ a nepriehľadným sýtožltým telom označeným čiernym atramentom „mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atofab je indikovaný na liečbu hyperkinetickej poruchy (ADHD, Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder) u detí vo veku 6 rokov a starších, u dospievajúcich a dospelých ako súčasť komplexného liečebného programu. Liečbu musí začať odborník na liečbu ADHD, ako napríklad pediater, detský psychiater alebo psychiater. Diagnóza má byť stanovená v súlade s aktuálnymi kritériami DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) alebo odporúčaniami medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH.

U dospelých sa má potvrdiť prítomnosť príznakov ADHD, ktoré boli prítomné už v detstve. Je vhodné potvrdenie treťou stranou a Atofab sa nemá začať podávať, ak je potvrdenie príznakov ADHD z detstva neisté. Diagnostika nemôže byť založená výhradne na základe prítomnosti jedného alebo niekoľkých príznakov 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 príznakmi ako dlhodobá anamnéza krátkeho udržania pozornosti, roztržitosť, emočná labilita, impulzivita, stredne závažná až závažná hyperaktivita, mierne neurologické prejavy a EEG mimo normy. Schopnosť učiť sa môže, ale nemusí byť ovplyvnená.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Atofab sa môže podávať v jednej dávke denne ráno. U pacientov, ktorí pri užívaní Atofabu v jednorazovej dennej dávke nedosiahli uspokojujúcu klinickú 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 pre pediatrickú populáciu s telesnou hmotnosťou do 70 kg

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

Dávkovanie pre pediatrickú populáciu s telesnou hmotnosťou presahujúcou 70 kg

Liečba Atofabom sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Začiatková dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti.

Odporúčaná udržiavacia dávka je 80 mg. Pri dávkach vyšších ako 80 mg sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazovej dávky nad 120 mg a celkovej dennej dávky vyššej ako 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Dospelí

Liečba Atofabom sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Začiatková dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti.

Odporúčaná udržiavacia denná dávka je 80 mg až 100 mg. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazových dávok nad 120 mg a celkových denných dávok nad 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Doplňujúce informácie pre bezpečné používanie tohto lieku:

Výšetrenie pred liečbou:

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

Priebežné sledovanie:

Kardiovaskulárny stav pacienta sa má pravidelne sledovať a 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 klinickej štúdie neboli opísané žiadne výrazné príznaky z vysadenia. V prípade významných nežiaducich účinkov môže byť atomoxetín vysadený náhle; inak sa má liek vysadzovať postupne počas vhodného časového obdobia.

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

Osoby s konečným štádiom 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. Atofab možno teda podávať pacientom s ADHD s konečným štádiom ochorenia obličiek, ako aj s miernejšími stupňami poruchy funkcie obličiek, podľa zvyčajného režimu dávkovania. U pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek môže atomoxetín zhoršovať hypertenziu (pozri časť 5.2).

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

Pediatrická populácia vo veku menej ako 6 rokov

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Atofab sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Kapsuly sa nesmú otvárať a ich obsah sa nesmie vyberať a používať akýmkoľvek iným spôsobom.

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Suicidálne správanie:

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

Náhla smrť a už existujúce srdcové chyby:

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

Kardiovaskulárne účinky:

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

Spoločné údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdií s ADHD však ukazujú, že približne 8 – 12 % detí a dospievajúcich a 6 - 10 % dospelých vykazovalo významnejšie zmeny srdcovej frekvencie (20 a viac úderov za minútu) a krvného tlaku (15 – 20 mm Hg alebo viac). Analýza týchto údajov z klinických štúdií ukázala, že približne u 15 – 26 % detí a dospievajúcich a 27 – 32 % dospelých, ktorí vykazovali také zmeny krvného tlaku a srdcovej frekvencie počas liečby

atomoxetínom, boli tieto nárasty trvalé alebo progresívne. Dlhodobé trvalé zmeny krvného tlaku môžu teoreticky prispievať k takým klinickým následkom, ako je hypertrofia myokardu.

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

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

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

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

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

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

Cerebrovaskulárne účinky:

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

Účinky na pečeň:

Veľmi zriedkavo bolo spontánne hlásené poškodenie pečene, ktoré sa prejavilo zvýšením hepatálnych enzýmov a bilirubínu so žltáčkou. Takisto veľmi zriedkavo bolo hlásené ťažké poškodenie pečene vrátane zlyhania pečene. Liečba Atofabom sa má prerušiť a nemá sa opätovne začať u pacientov so žltáčkou alebo laboratórne preukázaným poškodením pečene.

Psychotické alebo manické príznaky:

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

Agresívne správanie, hostilita alebo emočná labilita:

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

U pediatrických pacientov boli hlásené závažné prípady vrátane hlásení o fyzickom napadnutí alebo vyhrážaní sa a 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:

Hoci menej časté, u pacientov užívajúcich atomoxetín sa zaznamenali alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií, vyrážky, angioedému a žihľavky.

Podráždenie oka:

Kapsuly nie sú určené na otváranie. Atomoxetín dráždi oči. V prípade, že sa obsah kapsúl dostane do kontaktu s okom, postihnuté oko sa musí okamžite vypláchnuť vodou a treba vyhľadať lekársku pomoc. Ruky a akýkoľvek kontaminovaný povrch sa musí čo najskôr umyť.

Záchvaty:

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

Sérotonínový syndróm:

Sérotonínový syndróm bol hlásený pri súbežnom užívaní atomoxetínu s inými sérotonergickými liekmi (napr. inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu [SNRI], selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu [SSRI], ostatné SNRI, triptány, opioidy a tricyklické a tetracyklické antidepresíva). Ak je potrebné súbežné užívanie atomoxetínu so sérotonergickým 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.

Rast a vývin:

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

Klinické údaje nenaznačujú, že by mal atomoxetín škodlivý účinok na kognitívne funkcie alebo na pohlavné dozrievanie; 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 Tourettovým syndrómom, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie tikov v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V kontrolovanej štúdii s dospievajúcimi pacientmi s ADHD a komorbidnou veľkou depresívnou poruchou, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie depresie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V dvoch kontrolovaných štúdiách (jednej s pediatrickými pacientmi a jednej s dospelými pacientmi) s pacientmi s ADHD a komorbidnými úzkostnými poruchami, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie úzkosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

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

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

Pediatrická populácia vo veku menej ako šesť rokov:

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom mladším ako 6 rokov, pretože jeho 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 štúdií, 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

Účinky 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 cestou CYP2D6. Pomalšia titrácia a konečné nižšie dávky atomoxetínu môžu byť nevyhnutné u tých pacientov, ktorí už užívajú inhibítory enzýmu CYP2D6. V prípade, že je inhibítor CYP2D6 predpísaný alebo vysadený po dosiahnutí vhodnej dávky atomoxetínu, má sa pre možnú potrebu úpravy dávky znovu zhodnotiť klinická odpoveď a znášanlivosť.

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

Salbutamol (alebo ďalšie beta₂-agonisty):

Atomoxetín sa má s opatrnosťou podávať pacientom liečeným vysokou dávkou nebulizovaného alebo systémovo podávaného salbutamolu (alebo iných beta₂ agonistov), pretože sa môžu zosilniť účinky na kardiovaskulárny systém.

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

Pozornosť treba venovať sledovaniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku a môže byť 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 (ako sú neuroleptiká, antiarytmiká triedy IA a III, moxifloxacín, erytromycín, metadón, meflochín, tricyklické antidepresíva, lítium alebo cisaprid), látkami, ktoré môžu narušiť rovnováhu elektrolytov (ako sú tiazidové diuretiká) a tými, ktoré inhibujú CYP2D6.

Pri užívaní atomoxetínu sú potenciálnym rizikom záchvaty. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré znižujú prah záchvatov (ako sú tricyklické antidepresíva alebo SSRI, neuroleptiká, fenotiazíny alebo butyrofenón, meflochín, chlorochín, bupropión alebo tramadol), je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Navyše je potrebná opatnosť pri ukončení súbežného podávania s benzodiazepínmi vzhľadom na možné záchvaty z vysadenia.

Sérotonergické lieky:

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

Antihypertenzíva:

Atomoxetín sa má užívať s opatnosťou s antihypertenzívami. Kvôli možnému zvýšeniu tlaku krvi môže atomoxetín znížiť účinnosť antihypertenzív/liekov na liečbu hypertenzie. Pozornosť sa má venovať sledovaniu krvného tlaku a v prípade významných zmien krvného tlaku sa má liečba atomoxetínom alebo antihypertenzívami prehodnotiť a upraviť.

Vazopresíva a lieky na zvýšenie krvného tlaku:

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

Lieky ovplyvňujúce noradrenalin:

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

Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka:

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

Lieky, ktoré sa 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 liečiv. Warfarín, kyselina acetylsalicylová, fenytoín alebo diazepam neovplyvnili väzbu atomoxetínu na ľudský albumín. Podobne atomoxetín nijako neovplyvnil väzbu týchto liečiv na ľudský albumín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Pediatrická populácia

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

V obidvoch placebom kontrolovaných štúdiách, s pediatrickými aj 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 noradrenergický tonus, pacienti užívajúci atomoxetín udávali výskyt ortostatickej hypotenzie (0,2 %) a synkopy (0,8 %). Atomoxetín sa má používať s opatnosťou pri akomkoľvek stave, ktorý môže predisponovať k hypotenzii.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických štúdiách a zo spontánných hlásení po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich:

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Anorexia (strata chuti do jedla)			
Psychické poruchy		Podráždenosť, výkyvy nálad, nespavosť ³ , agitácia*, úzkosť, depresia a	Udalosti vzťahujúce sa k samovražde, agresivita, hostilita,		Bruxizmus

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		depresívna nálada*, tiky*	emočná labilita*, psychózy (vrátane halucinácií)*		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, spavosť ²	Závraty	Mdloby, tremor, migréna, parestézia*, znížená citlivosť*, záchvat**		
Poruchy oka		Mydriáza	Rozmazané videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu**		
Poruchy ciev				Raynaudov syndróm	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe (pozri časť 4.4)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha ¹ , vracanie, nauzea	Zápcha, dyspepsia			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie hodnôt krvného bilirubínu*	Abnormálne/zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií, žltacka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Dermatitída, pruritus, vyrážka	Hyperhidróza, alergické reakcie		
Poruchy obličiek a močových ciest				Močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				Priapizmus, bolesť mužských pohlavných orgánov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, letargia, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4)	Asténia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie krvného tlaku ⁴ ,	Pokles hmotnosti			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	zvýšenie srdcovej frekvencie ⁴				

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 prebúdzenie) nespavosť.

⁴ Zistené hodnoty srdcovej frekvencie a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií.

* Pozri časť 4.4

** Pozri časti 4.4 a 4.5

CYP2D6 pomalí metabolizátori (PM)

Nasledujúce nežiaduce udalosti sa vyskytli aspoň u 2 % pomalých metabolizátorov (PM) CYP2D6 a boli štatisticky významne častejšie u PM ako u extenzívnych metabolizátorov CYP2D6 (EM): zníženie 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 príznakov, depresívnej nálady a dysfórie; 6,5 % PM a 4,1 % EM), úbytok hmotnosti (7,3 % PM a 4,4 % EM), zápcha (6,8 % PM, 4,3 % EM); tremor (4,5 % PM, 0,9 % EM); útlm (3,9 % PM, 2,1 % EM); exkoriácia (3,9 % PM, 1,7 % EM); enuréza (3,0 % PM, 1,2 % EM); konjunktivitída (2,5 % PM, 1,2 % EM); synkopa (2,5 % PM, 0,7 % EM); skoré ranné prebúdzenie (2,3 % PM, 0,8 % EM); mydriáza (2,0 % PM, 0,6 % EM). Nasledujúca udalosť nedosiahla vyššie uvedené kritériá, je však dôležitá: generalizovaná úzkostná porucha (0,8 % PM, 0,1 % EM). V štúdiách trvajúcich do 10 týždňov bol navyše pokles hmotnosti výraznejší u PM pacientov (priemer 0,6 kg u EM a 1,1 kg u PM).

Dospelí:

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s ADHD u dospelých pacientov mali v priebehu liečby atomoxetínom najvyššiu frekvenciu nežiaducich účinkov nasledujúce triedy orgánových systémov: gastrointestinálny, nervový systém a psychické poruchy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky ($\geq 5\%$) boli znížená chuť 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. Ťažkosti s retenciou moču alebo močenie s oneskoreným začiatkom u dospelých možno považovať za potenciálne súvisiace s atomoxetínom.

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

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla			
Psychické poruchy	Nespavosť ²	Agitácia*, pokles libida, poruchy spánku, depresia a depresívna nálada*, úzkosť	Udalosti vzťahujúce sa k samovražde*, agresivita, hostilita a emočná labilita*, nepokoj,	Psychózy (vrátane halucinácií)*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
			tiky*	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat, dysgeúzia, parestézia, somnolencia (vrátane sedácie), tremor	Synkopa, migréna, znížená citlivosť*	Záchvat**
Poruchy oka			Rozmazané videnie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie, tachykardia	Predĺženie QT intervalu **	
Poruchy ciev		Sčervenanie, návaly tepla	Chlad okrajových častí tela	Raynaudov syndróm
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, žltacka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene, zvýšenie hodnôt krvného bilirubínu*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Dermatitída, hyperhidróza, vyrážka	Alergické reakcie ⁴ , pruritus, žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalové kŕče	
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria, polakizúria, močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču	Nutkanie na močenie	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Dysmenorea, poruchy ejakulácie, erektilná dysfunkcia, prostatitída, bolesť mužských	Porucha ejakulácie, nepravidelná menštruácia, nezvyčajný orgazmus	Priapizmus

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
		pohlavných orgánov		
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 angioedém.

* Pozri časť 4.4

** Pozri časti 4.4 a 4.5

Pomalí metabolizátori (PM) CYP2D6

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sa vyskytli u najmenej 2 % pomalých metabolizátorov (PM) CYP2D6, a to štatisticky významne častejšie u PM ako u extenzívnych metabolizátorov 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), zníženie 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 príznakmi v súvislosti s akútnym a chronickým predávkovaním boli gastrointestinálne príznaky, somnolencia, závrat, tremor a neobvyklé správanie. Bola hlásená aj hyperaktivita a agitácia. Tiež sa pozorovali prejavy a príznaky zodpovedajúce miernej až strednej aktivácii sympatického nervového systému (napr. tachykardia, zvýšenie krvného tlaku, mydriáza, sucho v ústach) a boli hlásené svrbenie a vyrážka. Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná. V niektorých prípadoch predávkovania zahŕňajúcich atomoxetín sa zaznamenali 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 sledovať 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 noradrenergického transportéra, čo je jeho predpokladaný mechanizmus účinku bez priameho ovplyvnenia transportérov sérotonínu alebo dopamínu. Atomoxetín má minimálnu afinitu k iným noradrenergickým receptorom, či iným transportérom alebo receptorom neurotransmiterov. Atomoxetín má dva hlavné oxidačné metabolity: 4-hydroxyatomoxetín a N-demetylatomoxetín. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín v úlohe inhibítora transportéra noradrenalinu, ale na rozdiel od atomoxetínu, tento metabolit tiež vykazuje určitú inhibičnú aktivitu na sérotonínový transportér. Je však pravdepodobné, že účinok na sérotonínový transportér je minimálny, pretože väčšina 4-hydroxyatomoxetínu je ďalej metabolizovaná, takže v plazme cirkuluje v oveľa nižších koncentráciách (1% koncentrácia atomoxetínu u extenzívnych metabolizátorov a 0,1 % koncentrácia atomoxetínu u pomalých metabolizátorov). N-demetylatomoxetín má podstatne nižšiu farmakologickú aktivitu ako atomoxetín. V rovnovážnom stave cirkuluje v plazme u extenzívnych metabolizátorov v nižších koncentráciách a u pomalých metabolizátorov v koncentráciách porovnateľných s materským liečivom.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia

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

Okrem toho sa preukázala účinnosť atomoxetínu pri udržaní symptómovej odpovede a to v jednoročnom, placebom kontrolovanej klinickej štúdií s viac ako 400 deťmi a dospievajúcimi, ktoré sa realizovalo predovšetkým v Európe (približne 3-mesačná akútna otvorená liečba, po ktorej nasledovala 9-mesačná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná udržiavacia liečba). Pomer pacientov, u ktorých došlo po 1 roku k relapsu ochorenia, bol 18,7 % a 31,4 % (pre atomoxetín a placebo, v uvedenom poradí). Po 1 roku liečby atomoxetínom pacienti, ktorí pokračovali v jeho užívaní ešte ďalších 6 mesiacov, vykazovali menšiu pravdepodobnosť relapsu či čiastočného návratu príznakov 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 redukcii závažnosti príznakov ADHD oproti placebo 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 komparátor vykázal lepšie pomery odpovedí oproti atomoxetínu. Percentuálne vyjadrenie pacientov odpovedajúcich na liečbu bolo 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetín) a 56,4 % (metylfenidát). V obidvoch prípadoch, atomoxetín aj komparátor, mali štatisticky vyšší účinok oproti placebo 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 štúdiách 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 placebo kontrolovaných štúdiách v trvaní od desiatich do šestnástich týždňov. Príznaky a prejavy ADHD boli hodnotené porovnaním priemernej zmeny medzi počiatočným a výsledným stavom u pacientov liečených atomoxetínom alebo placebo. V každej z týchto šiestich štúdií bol atomoxetín štatisticky signifikantne účinnejší ako placebo v znížení príznakov a prejavov ADHD (tabuľka X). V porovnaní s pacientmi liečenými placebo 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 placebo kontrolovaných štúdiách, ale nebola dokázaná v tretej štúdii (tabuľka X).

Tabuľka X: Priemerné zmeny parametrov účinnosti v placebom kontrolovaných štúdiách

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QT/QTc štúdia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atomoxetínu u detí a dospievajúcich je podobná ako u dospelých. Farmakokinetika atomoxetínu u detí mladších ako šesť rokov sa nehodnotila.

Farmakokinetické štúdie potvrdili, že atomoxetín vo forme kapsúl a perorálneho roztoku sú bioekvivalentné.

Absorpcia

Atomoxetín sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne vstrebáva, pričom dosahuje priemernú maximálnu pozorovanú plazmatickú koncentráciu (C_{max}) približne o 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 relatívne nízkom metabolizme prvého prechodu pečťou. Atomoxetín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Atomoxetín prechádza biotransformáciou predovšetkým prostredníctvom enzymatickej cesty cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Jedinci s obmedzenou aktivitou tejto cesty (pomalí metabolizátori) predstavujú asi 7 % populácie kaukazského typu a majú v porovnaní s ľuďmi s normálnou aktivitou (extenzívni metabolizátori) vyššie plazmatické koncentrácie atomoxetínu. U pomalých metabolizátorov je AUC atomoxetínu približne 10-krát väčšia a $C_{SS, max}$ asi 5-krát väčšia ako u extenzívnych metabolizátorov. Hlavným oxidačným metabolitom je 4-hydroxyatomoxetín, ktorý sa rýchlo glukuroniduje. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín, avšak cirkuluje v plazme v oveľa nižších koncentráciách. Aj keď 4-hydroxyatomoxetín vzniká predovšetkým prostredníctvom CYP2D6, u jedincov, ktorým chýba aktivita CYP2D6, sa môže 4-hydroxyatomoxetín tvoriť aj prostredníctvom niekoľkých ďalších enzýmov cytochrómu P450, avšak pomalšie. V 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 eliminačný polčas atomoxetínu po perorálnom podaní je 3,6 hodín u extenzívnych metabolizátorov a 21 hodín u pomalých metabolizátorov. Atomoxetín sa vylučuje predovšetkým ako 4-hydroxyatomoxetín-O-glukuronid, najmä močom.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické parametre atomoxetínu sú lineárne v rámci celého rozsahu sledovaných dávok rovnako u extenzívnych aj u pomalých metabolizátorov.

Osobité skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene má za následok znížený klírens atomoxetínu, zvýšenú expozíciu atomoxetínu (AUC zvýšená 2x pri stredne závažnej poruche a 4x pri závažnej poruche funkcie) a predĺžený polčas materského liečiva v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb s rovnakým genotypom extenzívnej metabolizácie CYP2D6. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B a C) má byť upravená začiatková aj terapeutická dávka (pozri časť 4.2).

Priemerné plazmatické koncentrácie atomoxetínu u subjektov s ochorením obličiek v konečnom štádiu boli vo všeobecnosti vyššie ako priemer v kontrolnej skupine zdravých osôb, čo sa prejavilo zvýšením hodnoty C_{max} (7 % rozdiel) a AUC_{0-∞} (asi 65 % rozdiel). Po úprave dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť sú rozdiely medzi týmito dvoma skupinami minimalizované. Na základe farmakokinetiky

atomoxetínu a jeho metabolitov u osôb s ochorením obličiek v konečnom štádiu úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu 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 metabolizátorov pri maximálnej odporúčanej dennej dávke.

Na mladých potkanoch sa realizovala štúdia s cieľom vyhodnotiť účinky atomoxetínu na rast, neurobehaviorálny a sexuálny vývin. Pozorovalo sa mierne oneskorenie spriechodnenia vagíny (všetky dávkovania) a separácie predkožky (≥ 10 mg/kg/deň), ako aj mierny pokles hmotnosti nadsemenníkov 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 pozorovali: pokles počtu živých plodov, vzostup včasnej resorpcie, mierne zvýšený výskyt atypického odstupu krčnej tepny a chýbajúcej podklúčnej tepny. Tieto zistenia sa pozorovali pri dávkach, ktoré spôsobovali v malej miere materskú 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 metabolizátori CYP2D6) a 0,4- násobkom (pomalí metabolizátori CYP2D6) expozície u 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

Obsah kapsuly

Predželatinovaný kukuričný škrob
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Dimetikón (350)

Obal kapsuly

Atofab 10 mg tvrdé kapsuly
Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Čistená voda

Atofab 18 mg tvrdé kapsuly

Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Čistená voda

Atofab 25 mg tvrdé kapsuly

Želatína
Laurylsíran sodný (E487)

Oxid titaničitý (E171)
Indigotín (E132)
Čistená voda

Atofab 40 mg tvrdé kapsuly
Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Indigotín (E132)
Čistená voda

Atofab 60 mg tvrdé kapsuly
Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Indigotín (E132)
Žltý oxid železitý (E172)
Čistená voda

Potravinársky atrament (čierny)
Šelak 45 % (20 % esterifikovaný) v etanole
Čierny oxid železitý (E172)
Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľa obsahujúca priehľadné PVC/PE/PCTFE hliníkové blistre alebo PA/Al/PVC hliníkové blistre.

Veľkosti balení: 7, 10, 14, 28, 30 a 56 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Atofab 10 mg tvrdé kapsuly: 78/0174/18-S

Atofab 18 mg tvrdé kapsuly: 78/0175/18-S

Atofab 25 mg tvrdé kapsuly: 78/0176/18-S

Atofab 40 mg tvrdé kapsuly: 78/0177/18-S

Atofab 60 mg tvrdé kapsuly: 78/0178/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. mája 2018

Dátum predĺženia registrácie: 22. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025