

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atomoxetine Sandoz 10 mg
Atomoxetine Sandoz 18 mg
Atomoxetine Sandoz 25 mg
Atomoxetine Sandoz 40 mg
Atomoxetine Sandoz 60 mg

tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Atomoxetine Sandoz 10 mg

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

Atomoxetine Sandoz 18 mg

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

Atomoxetine Sandoz 25 mg

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

Atomoxetine Sandoz 40 mg

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

Atomoxetine Sandoz 60 mg

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Atomoxetine Sandoz 10 mg

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 3 (dĺžka 15,7±0,4 mm), nepriehľadný biely vrchnák s čiernym atramentom vytlačenou „10“ a nepriehľadné biele telo kapsuly s čiernym atramentom vytlačenými „mg“.

Atomoxetine Sandoz 18 mg

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 3 (dĺžka 15,7±0,4 mm), nepriehľadný žltý vrchnák s čiernym atramentom vytlačenou „18“ a nepriehľadné biele telo kapsuly s čiernym atramentom vytlačenými „mg“.

Atomoxetine Sandoz 25 mg

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 3 (dĺžka 15,7±0,4 mm), nepriehľadný modrý vrchnák s čiernym atramentom vytlačenou „25“ a nepriehľadné biele telo kapsuly s čiernym atramentom vytlačenými „mg“.

Atomoxetine Sandoz 40 mg

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 3 (dĺžka $15,7 \pm 0,4$ mm), nepriehľadný modrý vrchnák s čiernym atramentom vytlačenou „40“ a nepriehľadné modré telo kapsuly s čiernym atramentom vytlačenými „mg“.

Atomoxetine Sandoz 60 mg

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 2 (dĺžka $17,6 \pm 0,4$ mm), nepriehľadný modrý vrchnák s čiernym atramentom vytlačené „60“ a nepriehľadné sýtožlté telo kapsuly s čiernym atramentom vytlačenými „mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Atomoxetine Sandoz 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 Atomoxetine Sandoz 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 pacienti majú mať ADHD aspoň strednej závažnosti prejavujúce sa funkčným narušením aspoň strednej intenzity vo 2 alebo viacerých oblastiach (napr. sociálne, akademické a/alebo profesijné fungovanie), ktoré ovplyvňuje viaceré aspekty života jednotlivca.

Doplňkové 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 Atomoxetine Sandoz sa môže podávať ráno ako jednorazová denná dávka. Pacienti, u ktorých sa pri užívaní lieku Atomoxetine Sandoz 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 do 70 kg:

Liečba liekom Atomoxetine Sandoz sa má začať celkovou dennou dávkou približne 0,5 mg/kg. Počiatočná dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je asi 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 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 Atomoxetine Sandoz 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 prevyšujúcich 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 väčšej ako 150 mg sa systematicky nehodnotila.

Dospelí

Liečba liekom Atomoxetine Sandoz 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.

Doplňkové 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 reakcií môže byť atomoxetín vysadený náhle; inak sa má liek vysadzovať postupne počas vhodného časového obdobia.

Liečba liekom Atomoxetine Sandoz 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

Starší pacienti:

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

Porucha funkcie pečene:

U pacientov so stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda B) majú byť začiatkové i cieľové dávky znížené na 50 % zvyčajnej dávky. U pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda C) majú byť počiatkové 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 Atomoxetine Sandoz 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.

Pediatrická populácia do šiestich rokov:

Bezpečnosť a účinnosť atomoxetínu u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené. Z tohto dôvodu sa liek Atomoxetine Sandoz nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Liek Atomoxetine Sandoz sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Kapsuly sa nesmú otvárať a obsah kapsuly sa nemá vyberať a podávať 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 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 skúšaníach 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 pectoris, 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 aneuryzmu alebo mŕtvicu.

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

Suicídálne správanie

U pacientov liečených atomoxetínom bolo hlásené suicídálne správanie (suicídálne pokusy a suicídálne myšlienky). V dvojito zaslepených klinických skúšaníach sa suicídálne 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 skúšaníach rozdiel vo frekvencii výskytu suicídálneho správania medzi atomoxetínom a placebom. Pacienti liečení na ADHD majú byť starostlivo pozorovaní, najmä čo sa týka prítomnosti alebo zhoršenia suicídálneho správania.

Náhla smrť a už existujúce srdcové abnormality

Náhla smrť bola hlásená u pacientov so štruktúrnymi srdcovými abnormalitami, ktorí užívali atomoxetín vo zvyčajných dávkach. Hoci niektoré závažné štruktúrne abnormality samotné nesú zvýšené riziko náhlej smrti, atomoxetín môžu pacienti so známou štruktúrnou srdcovou abnormalitou užívať len so zvýšenou opatnosťou 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 pulzov za minútu) a/alebo zvýšenie krvného tlaku (v priemere <5 mm Hg) (pozri časť 4.8).

Avšak spoločné 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 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 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 vstupné 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 opatnosťou u pacientov, u ktorých sa základný zdravotný stav môže zhoršiť zvýšením krvného tlaku a srdcovej frekvencie, napríklad pacienti s hypertenziou, tachykardiou či srdcovocievny alebo mozgovocievny chorobami.

U pacientov, u ktorých sa počas liečby atomoxetínom objavia symptómy ako sú palpitácie, náhlová 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 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, paralelne užívané lieky zvyšujúce krvný tlak) po začatí liečby atomoxetínom sa majú 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 žltackou. Takisto veľmi zriedkavo bolo hlásené ťažké poškodenie pečene vrátane zlyhania pečene. Liečba liekom Atomoxetine Sandoz sa má prerušiť a nemá sa znovu začať u pacientov so žltackou alebo laboratórne preukázaným poškodením pečene.

Psychotické alebo manické symptómy

Psychotické alebo manické symptómy 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 bežných dávok atomoxetínu. Ak sa takéto symptómy objavia, treba brať na zreteľ možnosť, že je to zapríčinené atomoxetínom a zvážiť prerušenie liečby. Nemôže byť vylúčená možnosť, že liek Atomoxetine Sandoz spôsobí zhoršenie už existujúcich psychotických alebo manických symptómov.

Agresívne správanie, hostilita alebo emočná labilita

V klinických skúšaní 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 skúšaní 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 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.

Iritácia oka

Kapsuly sa nemajú otvárať. Atomoxetín dráždi oči. V prípade, že sa obsah kapsuly dostane do kontaktu s okom, je nutné postihnuté oko okamžite vypláchnuť vodou a vyhľadať lekársku pomoc. Ruky a iné potenciálne znečistené povrchy je nutné čo najrýchlejšie umyť.

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.

V post-marketingovom sledovaní boli hlásené 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 majú byť sledovaní, či sa u nich objavia alebo zhoršujú úzkostné symptómy, depresívne nálady a depresie alebo tiky.

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm bol hlásený pri súbežnom užívaní atomoxetínu s inými sérotonínergickými 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 sérotonínergickým

liekom, je dôležité rýchle rozpoznanie príznakov sérotonínového syndrómu. Tieto príznaky môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnú 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.

Pediatrická populácia do šiestich rokov

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom mladším ako 6 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť nebola v tejto vekovej skupine stanovená.

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).

Atomoxetine Sandoz obsahuje sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na atomoxetín

IMAO

Atomoxetín sa nemá používať spolu s IMAO (pozri časť 4.3).

Inhibitory CYP2D6 (SSRI (napr. fluoxetín, paroxetín, chinidín, terbinafín)

U pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže expozícia atomoxetínu 6- až 8-násobne zvýšiť a C_{ssmax} 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 inhibitor CYP2D6 predpísaný alebo vysadený po dosiahnutí vhodnej dávky atomoxetínu, má sa pre prípad potreby 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 metabolizéri CYP2D6, pretože nie je známe riziko klinicky relevantného vzostupu expozície atomoxetínu *in vivo*.

Salbutamol (alebo ďalší β_2 agonisty)

Atomoxetín sa má s opatrnosťou podávať pacientom liečeným vysokou dávkou nebulizovaného či systémovo podávaného salbutamolu (alebo iných β_2 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 μ g 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 paralelnom podaní salbutamolu a atomoxetínu, ale po 8 hodinách sa vrátili hodnoty k východiskovým. V štúdiu so zdravými dospelými aziatmi, ktorí boli extenzívnymi metabolizérmi atomoxetínu, účinky na krvný tlak a tep srdca pri štandardnej inhalovanej dávke salbutamolu (200 μ g) neboli klinicky významné v porovnaní s intravenóznym podaním a nezvýšili sa ani pri krátkodobom súčasnem podaní atomoxetínu (80 mg jedenkrát denne počas 5 dní). Srdcový tep po viacnásobnej inhalácii salbutamolu (800 μ g) bol podobný 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 β_2 agonistov) v prípade, že pri súbežnom podaní týchto liekov významne 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), narušiť rovnováhu elektrolytov (ako sú tiazidové diuretiká) a ktoré inhibujú CYP2D6.

Pri užívaní atomoxetínu sú potenciálnym rizikom epileptické záchvaty. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré 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 je potrebná opatrnosť pri ukončení súbežného podávania s benzodiazepínmi v dôsledku čoho môžu nastať záchvaty z vysadenia.

Antihypertenzíva

Atomoxetín sa má užívať opatrne s liekmi na hypertenziu. Kvôli možnému zvýšeniu tlaku, atomoxetín môže znížiť účinnosť antihypertenzív/liekov na liečbu hypertenzie. Pozornosť sa má venovať monitorovaniu krvného tlaku a v prípade významných zmien v krvnom tlaku sa má liečba atomoxetínom alebo antihypertenzívami prehodnotiť a upraviť.

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 významných zmien v hodnotách krvného tlaku treba prehodnotiť a upraviť liečbu 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 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 liekov. Warfarín, kyselina acetylsalicylová, fenytoín alebo diazepam neovplyvnili väzbu atomoxetínu na ľudský albumín. Podobne atomoxetín nijako neovplyvnil väzbu týchto látok na ľudský albumín.

Sérotonínergické lieky

Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou v kombinácii so sérotonínergickými 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).

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 placebo 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 obsluhu 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 skúšaní sa nežiaduce udalosti ako sú bolesť hlavy, bolesť brucha¹ a pokles chuti do jedla najčastejšie spájali s atomoxetínom a udávalo ich asi 19 %, 18 % a 16 % pacientov, v uvedenom poradí; tieto však zriedka viedli k prerušeniu užívania lieku (pomer prerušení - 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, po počiatočnom poklese hmotnosti a znížení výškového prírastku došlo u pacientov dlhodobo liečených atomoxetínom k návratu na priemerné hodnoty hmotnosti a výšky predpokladané u danej základnej 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 placebom kontrolovaných skúšaní 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 noradrenergický tonus, pacienti užívajúci atomoxetín udávali výskyt ortostatickej hypotenzie (0,2 %) a synkopy (0,8 %). Atomoxetín sa má používať s opatnosťou u akéhokoľvek stavu, ktorý môže u pacienta vyvolať hypotenziu.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických skúšaní a z postmarketingových spontánných hlásení u detí a dospievajúcich.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (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 depresívna nálada*, tiky*	udalosti vzťahujúce sa k samovražde, agresivita, hostilita, emočná labilita**, psychózy (vrátane halucinácií)*		bruxizmus
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, spavosť ²	závraty	mdloba, tras, migréna, parestézia*, znížená citlivosť*, epileptické záchvaty**		
Poruchy oka		mydriáza	neostré 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 gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha ¹ , vracanie, nauzea	zápcha, dyspepsia			
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšenie hodnôt bilirubínu v krvi*	abnormálne/ zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií, žltáčka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída, pruritus, vyrážka	hyperhidróza, alergické reakcie		
Poruchy obličiek a močových				močenie s oneskoreným začiatkom,	

ciest				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 srdcového rytmu 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 srdcového rytmu 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 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 prebúdzanie (2,3 % PM, 0,8 % EM); mydriáza (2,0 % PM, 0,6 % EM). Nasledujúca udalosť nedosiahla vyššie uvedené kritériá, je však pozoruhodná: generalizovaná úzkostná porucha (0,8 % PM, 0,1 % EM). V skúšaníach 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 psychické poruchy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky ($\geq 5\%$) 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 skúšaníach a z postmarketingových spontánných hlásení u dospelých pacientov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla			
Psychické poruchy	insomnia ²	agitácia*, pokles libida, poruchy spánku, depresia a depresívna nálada*, úzkosť	udalosti vzťahujúce sa k samovražde*, agresivita, hostilita, emočná labilita*, nepokoj, tiky*	psychózy (vrátane halucinácií)*
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty, dysgeúzia, parestézia, somnolencia (vrátane sedácie), tremor.	synkopa, migréna, znížená citlivosť*	epileptické záchvaty**
Poruchy oka			neostré 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, 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 pohybového systému 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, erektálna 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 srdcového rytmu 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 srdcového rytmu 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):
neostre 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), erektálna 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 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 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

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 vytvára predpoklad pre 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-desmetylatomoxetín. 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. Avšak je 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-desmetylatomoxetín 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 materskou látkou.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia

Atomoxetín bol hodnotený v skúšaní, ktorých sa zúčastnilo viac ako 5000 detí a dospievajúcich s ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe ADHD sa pôvodne zistila v šiestich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní 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 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 rozdelennej dávke ráno a neskoro popoludní/podvečer. Atomoxetín podávaný raz denne preukázal štatisticky významne vyšší účinok na redukcii závažnosti symptómov 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 boli vylúčení pacienti, ktorí neodpovedali na stimuláciu.

Dospelá populácia

Atomoxetín bol hodnotený v klinických skúšaniach u vyše 4800 dospelých, ktorí vyhovel 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. Príznaky a prejavy 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 príznakov a prejavov ADHD (tabuľka X). V porovnaní s pacientmi liečenými placebom došlo u pacientov liečených atomoxetínom vo všetkých 6 štúdiách k štatisticky signifikantnému zlepšeniu celkovej závažnosti ochorenia podľa škály CGI-S (Clinical Global Improvement - Severity) na konci štúdie a vo všetkých 3 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 medzi počiatočným a konečným stavom u pacientov s najmenej jednou následnou hodnotou (LOCF)								
		N	CAARS-Inv: SV alebo AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
štúdia	liečba		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

Zmeny medzi počiatočným a konečným stavom u pacientov s najmenej jednou následnou hodnotou (LOCF)								
			CAARS-Inv: SV alebo AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
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 štúdiu 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 terapeutickú odpovede ako pacienti liečení placebom (tabuľka Y).

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

skupina liečba	Odpoveď definovaná ako zlepšenie o aspoň 1 bod CGI-S			Odpoveď definovaná ako 40 % zlepšenie CAARS-Inv: SV na konci		
	N	n (%)	hodnota p	N	n (%)	hodnota p
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%)	

^aObsahuje 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 štúdiu s komorbidným alkoholizmom nebol rozdiel medzi atomoxetínom a placebom vo vzťahu k užívaniu alkoholu. V štúdiu s komorbidnou úzkostnou poruchou pri liečbe atomoxetínom nedošlo k zhoršeniu komorbidnej úzkosti.

Účinnosť atomoxetínu v udržaní symptómovej odpovede bola dokázaná v štúdiu, v ktorej po počiatčnom 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 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 sú bioekvivalentné.

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 albumín.

Biotransformácia

Atomoxetín prechádza biotransformáciou predovšetkým prostredníctvom enzymatickej cesty cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Jedinci s obmedzenou 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, 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 (Childova-Pughova trieda B a C) by mala byť upravená počiatočná 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 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 ochorením obličiek v konečnom štádiu úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej 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.

Gravidným králikom sa v čase organogenézy podávali sondou dávky atomoxetínu až 100 mg/kg/deň. Pri tejto dávke sa v 1 z 3 štúdií pozorovali: pokles 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 (pomali 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

Obsah kapsuly

Kukuričný škrob, predželatínovaný
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Dimetikón (350)

Obal kapsuly

Atomoxetine Sandoz 10 mg

Želatína

Laurylsíran sodný (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Voda, čistená

Atomoxetine Sandoz 18 mg

Želatína

Laurylsíran sodný (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E 172)
Voda, čistená

Atomoxetine Sandoz 25 mg
Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E 132)
Voda, čistená

Atomoxetine Sandoz 40 mg
Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E 132)
Voda, čistená

Atomoxetine Sandoz 60 mg
Želatína
Laurylsíran sodný (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E 132)
Žltý oxid železitý (E 172)
Voda, čistená

Čierny atrament (potlač)
Šelak 45% (20% esterifikovaný) v etanole
Čierny oxid železitý
Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca priehľadný PVC/PE/PCTFE-Al blister alebo PA/Al/PVC-Al blister.

Veľkosti balenia:

7, 14, 28, 56 a 84 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Atomoxetine Sandoz 10 mg: 78/0518/16-S
Atomoxetine Sandoz 18 mg: 78/0519/16-S
Atomoxetine Sandoz 25 mg: 78/0520/16-S
Atomoxetine Sandoz 40 mg: 78/0521/16-S
Atomoxetine Sandoz 60 mg: 78/0522/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. December 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. Jún 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025