

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атофаб 10 mg твърди капсули
Atofab 10 mg hard capsules

Атофаб 25 mg твърди капсули
Atofab 25 mg hard capsules

Атофаб 40 mg твърди капсули
Atofab 40 mg hard capsules

Атофаб 60 mg твърди капсули
Atofab 60 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рвг. №	20180281/82/83/84
Разрешение №	ВГ/МА/МР-60780-3
Одобрение №	01-11-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Атофаб 10 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 10 mg атомоксетин (atomoxetine) под формата на 11,43 mg атомоксетин хидрохлорид (atomoxetine hydrochloride).

Атофаб 25 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 25 mg атомоксетин (atomoxetine) под формата на 28,57 mg атомоксетин хидрохлорид (atomoxetine hydrochloride).

Атофаб 40 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 40 mg атомоксетин (atomoxetine) под формата на 45,71 mg атомоксетин хидрохлорид (atomoxetine hydrochloride).

Атофаб 60 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 60 mg атомоксетин (atomoxetine) под формата на 68,57 mg атомоксетин хидрохлорид (atomoxetine hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Атофаб 10 mg твърди капсули
Бял прах в твърда желатинова капсула размер № 3 (дължина $15,7 \pm 0,4$ mm), с непрозрачно бяло капаче, с черен надпис „10” и с непрозрачно бяло тяло, с черен надпис "mg".

Атофаб 25 mg твърди капсули
Бял прах в твърда желатинова капсула размер № 3 (дължина $15,7 \pm 0,4$ mm), с непрозрачно синьо капаче, с черен надпис „25” и с непрозрачно бяло тяло, с черен надпис "mg".



Атофаб 40 mg твърди капсули

Бял прах в твърда желатинова капсула размер № 3 (дължина $15,7 \pm 0,4$ mm), с непрозрачно синьо капаче, с черен надпис „40” и с непрозрачно синьо тяло, с черен надпис „mg”.

Атофаб 60 mg твърди капсули

Бял прах в твърда желатинова капсула размер № 2 (дължина $17,6 \pm 0,4$ mm), с непрозрачно синьо капаче, с черен надпис „60” и с непрозрачно ярко жълто тяло, с черен надпис „mg”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атофаб е показан за лечение на синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - ADHD) при деца на възраст 6 години и повече, при юноши и при възрастни, като част от цялостната терапевтична програма. Лечението трябва да се започне от специалист в лечението на ADHD, като педиатър, детски/юношески психиатър или психиатър. Диагнозата трябва да се постави съгласно настоящите критерии на DSM или указанията в МКБ.

При възрастни, наличието на симптоми на ADHD трябва да бъде потвърдено от анамнезата в детска възраст. Желателно е да се получи потвърждение от трета страна и не трябва да се започва лечение с Атофаб, когато потвърждаването на симптоми на ADHD в детството е несигурно. Не може да се постави диагноза при наличието само на един или повече симптоми на ADHD. Както е посочено в клиничната оценка, пациентите трябва да имат ADHD най-малко с умерена тежест и с поне умерено изразени функционални нарушения на 2 или повече области (напр. социална, академична и/или професионално функциониране), засягащи редица аспекти от живота на лицето.

Допълнителна информация за безопасната употреба на този продукт: Цялостната терапевтична програма обикновено включва психологични, образователни и социални мерки и има за цел да стабилизира пациенти с поведенчески синдром, характеризиращ се със симптоми, които може да включват хронична анамнеза за краткотрайно задържане на внимание, разсеяност, емоционална лабилност, импулсивност, умерена до тежка хиперактивност, незначителни неврологични признаци и патологична ЕЕГ. Способността за учене може да бъде намалена или да не бъде.

Фармакологично лечение не е показано при всички пациенти с този синдром и решението за употреба на лекарствения продукт трябва да се базира на много задълбочена преценка на тежестта на симптомите на пациента, връзката на нарушенията с възрастта на пациента и продължителността на симптомите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Атофаб може да се прилага като еднократна дневна доза сутрин. Пациентите, които не постигат задоволително клинично повлияване (поносимост (напр. гадене или сънливост) или ефикасност), когато приемат Атофаб като еднократна дневна доза, могат да се възползват от приемането му двукратно дневно, в еднакви дози сутрин и късно следобед или рано вечер.



Педиатрична популация

Дозиране при деца/юноши с телесно тегло под 70 kg:

Лечението с Атофаб трябва да започне с обща дневна доза от приблизително 0,5 mg/kg. Първоначалната доза трябва да се поддържа за минимум 7 дни преди титриране с повишаване на дозата според клиничното повлияване и поносимостта. Препоръчителната поддържаща доза е приблизително 1,2 mg/kg/ден (в зависимост от теглото на пациента и наличното количество на активното вещество атомоксетин в лекарствената форма). Не са демонстрирани допълнителни ползи от дози, по-високи от 1,2 mg/kg/ден. Безопасността от приложението на еднократна доза над 1,8 mg/kg/ден и обща дневна доза над 1,8 mg/kg не е системно оценявана. В някои случаи може да е уместно лечението да продължи в периода на полово съзряване.

Дозиране при деца/юноши с телесно тегло над 70 kg:

Лечението с Атофаб трябва да започне с обща дневна доза от 40 mg. Първоначалната доза трябва да се поддържа за минимум 7 дни преди титриране с повишаване на дозата според клиничното повлияване и поносимостта (толерантността). Препоръчителната поддържаща доза е 80 mg. Не са демонстрирани допълнителни ползи от дози, по-високи от 80 mg. Максималната препоръчителна обща дневна доза е 100 mg. Безопасността от приложението на еднократни дози над 120 mg и обща дневна доза над 150 mg не е системно оценявана.

Възрастни

Лечението с Атофаб трябва да започне с обща дневна доза от 40 mg. Първоначалната доза трябва да се поддържа за минимум 7 дни преди титриране с повишаване на дозата според клиничното повлияване и поносимостта. Препоръчителната поддържаща доза е от 80 mg до 100 mg. Максималната препоръчителна обща дневна доза е 100 mg. Безопасността от приложението на еднократни дози над 120 mg и обща дневна доза над 150 mg не е системно оценявана.

Допълнителна информация за безопасната употреба на този лекарствен продукт

Скрининг преди лечението:

Преди предписване на лекарствения продукт е необходимо да се снесе подходяща медицинската анамнеза и да се извърши основно изследване на сърдечносъдовия статус на пациента, включително на артериалното налягане и сърдечната честота (вж. точки 4.3 и 4.4).

Текущо мониториране:

Сърдечносъдовият статус трябва да се следи редовно със записване на кръвното налягане и пулса след всяко коригиране на дозата и след това поне веднъж на всеки 6 месеца. При пациентите в детска/юношеска възраст се препоръчва използването на персентил диаграми. При възрастните пациенти трябва да се следват настоящите референти ръководства за хипертония (вж. точка 4.4).

Прекратяване на лечението

В изследователската програма не са описани отчетливи абстинентни симптоми. При поява на значими нежелани лекарствени реакции лечението с атомоксетин може да се прекрати внезапно; в други случаи дозата на лекарствения продукт може да се понижава за подходящ период от време.

Лечението с Атофаб не трябва да бъде безкрайно. След 1 година трябва да се извърши повторна оценка на необходимостта от продължаване на терапията, особено, когато пациентът е постигнал стабилно и задоволително повлияване.



Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст:

Употребата на атомоксетин при пациенти над 65-годишна възраст не е системно оценена.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (клас В по Child Pugh) първоначалните и таргетните дози трябва да бъдат редуцирани до 50% от обичайната доза. За пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child Pugh) първоначалната доза и таргетните дози трябва да бъдат редуцирани до 25% от обичайната доза (вж. точка 5.2).

Бъбречна недостатъчност

Пациентите с бъбречно заболяване в терминален стадий имат по-висока системна експозиция на атомоксетин, отколкото здравите пациенти (с приблизително 65 % увеличение), но няма разлика, когато експозицията е коригирана за доза, изчислена въз основа на mg/kg.

Следователно Атофаб може да се прилага на пациенти с ADHD и с терминален стадий на бъбречно заболяване или с бъбречна недостатъчност в по-ниска степен, като се използват обичайните схеми на дозиране. При пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване атомоксетин може да обостри хипертонията (вж. точка 5.2).

Приблизително 7% от представители на европейската раса имат генотип, съответстващ на нефункционален ензим CYP2D6 (наречени CYP2D6 бавни метаболитатори). Пациентите с този генотип имат няколко пъти по-висока експозиция на атомоксетин в сравнение с пациентите нормална с функционална активност на ензима. Следователно при бавните метаболитатори има по-висок риск от възникване на нежелани събития (вж. точки 4.8 и 5.2). За пациенти, с установен генотип на бавен метаболитатор може да се обмисли прилагането на по-ниска начална доза и по-бавно титриране на дозата.

Деца под 6 годишна възраст:

Безопасността и ефикасността на Атофаб при деца под 6-годишна възраст не е установена. Следователно лекарствения продукт не трябва да се употребява при деца под 6-годишна възраст (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Атофаб може да се прилага със или без храна.

Капсулите не трябва да се отварят и да се изважда съдържанието от тях, нито то да се приема по друг начин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атомоксетин не трябва да се употребява в комбинация с инхибитори на моноаминоксидазата (МАО-инхибитори). Атомоксетин не трябва да се употребява поне 2 седмици след прекъсване на лечението с МАО-инхибитори. Лечение с МАО-инхибитори не трябва да се започва в рамките на 2 седмици след преустановяване приема на атомоксетин.

Атомоксетин не трябва да се употребява при пациенти със затворногълна глаукома, тъй като в клинични проучвания употребата на атомоксетин е свързана с повишена честота на мидриаза.



Атомоксетин не трябва да се прилага при пациенти с тежки сърдечносъдови или мозъчносъдови нарушения (вж. точка 4.4 Сърдечносъдови ефекти). Тежките сърдечносъдови заболявания могат да бъдат: тежка хипертония, сърдечна недостатъчност, артериално оклузивно заболяване, ангина, хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, кардиомиопатии, миокарден инфаркт, потенциални животозастрашаващи аритмии и каналопатии (нарушения, предизвикани от дисфункция на йонните канали). Тежките мозъчносъдови заболявания могат да бъдат мозъчна аневризма или инсулт.

Атомоксетин не трябва да се прилага при пациенти с феохромоцитом или анамнеза за феохромоцитом (вж. точка 4.4 Сърдечносъдови ефекти).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Суицидно поведение:

Суицидно поведение (суицидни опити и суицидна идеация) е съобщавано при пациенти, лекувани с атомоксетин. В двойнослепи клинични проучвания суицидното поведение е нечесто, но се наблюдава по-често сред деца и юноши, лекувани с атомоксетин, в сравнение с тези, третирани с плацебо, където няма събития. В двойно слепи клинични проучвания възрастни пациенти не е наблюдавана разлика в честотата на суицидното поведение между атомоксетин и плацебо. Пациентите, които се лекуват за ADHD, трябва да се наблюдават внимателно за появата или влошаване на суицидно поведение.

Внезапна смърт и съществуващи преди това сърдечни аномалии:

При пациенти със структурни сърдечни аномалии, които са приемали атомоксетин в обичайни дози е съобщавана внезапна смърт. Въпреки че някои сериозни структурни сърдечни аномалии само по себе си да носят повишен риск от внезапна смърт, атомоксетинът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установени сериозни структурни сърдечни аномалии и след консултация със специалист-кардиолог.

Сърдечносъдови ефекти:

Атомоксетин може да окаже влияние върху сърдечната честота и артериалното налягане. Повечето пациенти, които приемат атомоксетин, съобщават за умерено учестяване на сърдечната честота (средно <10 удара/минута) и/или повишаване на артериалното налягане (средно < 5 mmHg) (вж. точка 4.8).

Въпреки това, комбинирани данни от контролирани и неконтролирани клинични проучвания при ADHD показват, че приблизително 8-12% от децата и юношите и 6-10% от възрастните получават по-изразени промени в сърдечната честота (20 удара в минута или повече) и артериалното налягане (15-20 mmHg или по-високо). Анализът на тези данни от клинични проучвания показват, че при около 15-26% от децата и юношите и 27-32% от възрастните, получили такива промени в артериалното налягане и сърдечната честота по време на лечението с атомоксетин, промените са постоянни или се увеличават прогресивно. Продължителните устойчиви промени на артериалното налягане може потенциално да допринесат за клинични последствия, като миокардна хипертрофия.

В резултат на тези констатации, на пациенти, които са подходящи за лечение с атомоксетин, трябва да имат внимателно снета медицинска анамнеза и физикален преглед, за да се прецени дали има наличие на сърдечно заболяване и трябва да бъдат прегледани допълнително от специалист кардиолог, ако първоначалните данни сочат за такава анамнеза или заболяване.

Препоръчително е сърдечната честота и артериалното налягане да се измерват и записват преди началото на лечението и по време на лечението, след всяко адаптиране на дозата и след това най-малко на всеки 6 месеца, за да се открият възможни клинично значими повишения. При



пациентите деца/юноши се препоръчва използването на персентил диаграма. При възрастни, трябва да се следват настоящите референтни ръководства за хипертония.

Атомоксетин не трябва да се употребява при пациенти с тежко сърдечносъдово или мозъчносъдово нарушение (вж. точка 4.3 Тежко сърдечносъдово или мозъчносъдово нарушение). Атомоксетин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, чиито основни/съпътстващи медицински заболявания биха могли да се влошат при повишаване на артериалното налягане и сърдечната честота, като например пациенти с хипертония, тахикардия, или сърдечносъдови или мозъчносъдови заболявания.

Пациенти, които получават симптоми, като палпитации, болка в гърдите при усилие, необясним синкоп, диспнея или други симптоми, предполагащи наличие на сърдечно заболяване, по време на лечението с атомоксетин трябва да проведат незабавно преглед при специалист кардиолог.

В допълнение, атомоксетин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с вроден или придобит удължен QT интервал или с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ортостатична хипотония също е съобщавана – атомоксетин трябва да се прилага с внимание при всички заболявания, които могат да предразположат пациентите към хипотония или заболявания, свързани с рязка промяна на сърдечната честота или кръвното налягане.

Мозъчносъдови ефекти:

Пациенти с допълнителни рискови фактори за мозъчносъдови заболявания (като анамнеза за сърдечносъдови заболявания, съпътстващи лекарствени продукти, повишаващи артериалното налягане) трябва да се оценяват при всяко посещение за неврологични признаци и симптоми след започване на лечение с атомоксетин.

Ефекти върху черния дроб:

В много редки случаи има спонтанни съобщения за чернодробно увреждане, което се извява с повишени чернодробни ензими и билирубин и с жълтеница. Много рядко се съобщава също и за тежко чернодробно увреждане, включително остра чернодробна недостатъчност. Лечението с [свободно избрано име] трябва да се прекрати при пациенти с жълтеница или с лабораторни данни за чернодробно увреждане и не трябва да се възобновява.

Психотични или маниакални симптоми:

Атомоксетин в обичайни дози може да причини появата на психотични или маниакални симптоми, свързани с лечението и изискващи спешно лечение, например халюцинации, делюзии, мания или възбуда при пациенти без предходна анамнеза за психично заболяване или мания. Ако се появят такива симптоми, трябва да се преразгледа възможната каузална роля на атомоксетина и трябва да се обсъди прекъсване на лечението. Не може да се изключи възможността [свободно избрано име] да причини обостряне на съществуващи преди това психотични или маниакални симптоми.

Агресивно поведение, враждебност или емоционална лабилност:

Враждебността (главно агресивност, поведение на противопоставяне и гняв) е по-често наблюдавана в клинични проучвания сред деца, юноши и възрастни, лекувани с атомоксетин в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Емоционалната лабилност е по-често наблюдавана в клинични проучвания при деца, приемали атомоксетин, в сравнение с тези, приемали плацебо. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за поява или влошаване на агресивно поведение, враждебност или емоционална лабилност.



Възможни алергични събития:

Въпреки че са нечести, алергичните реакции, включващи анафилактични реакции, обрив, ангионевротичен оток и уртикария, са съобщавани при пациенти, приемащи атомоксетин.

Дразни очите:

Капсулите не са предназначени за отваряне. Атомоксетинът е дразнеж за очите. В случай, че съдържанието на капсули влезе в контакт с очите, засегнатото око трябва да се промие незабавно с вода и да се потърси съвет от медицинско лице. Ръцете и всички потенциално замърсени повърхности трябва да се измият възможно най-скоро.

Гърчове:

Гърчовете са потенциален риск, свързан с атомоксетин. Атомоксетин трябва да се въвежда с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове. Прекратяване на лечението с атомоксетин трябва да се обсъди при всеки пациент, получил гърч или с повишена честота на гърчовете, без да е установена друга причина.

Растеж и развитие:

По време на лечение с атомоксетин при децата и юношите трябва да се проследяват растежът и развитието. Пациентите, които се нуждаят от продължително лечение, трябва да се наблюдават и трябва да се обмисли понижаване на дозата или спиране на терапията при деца и юноши, при които растежът или наддаването на тегло са незадоволителни.

Клиничните данни не показват увреждащо действие на атомоксетин върху познавателната способност или половото съзряване, въпреки че наличните данни от дългосрочни проучвания са ограничени. Следователно пациенти, при които е необходима продължителна терапия трябва да се наблюдават внимателно.

Нова поява или влошаване на съпътстващи депресия, тревожност и тикове:

В контролирано проучване при деца – пациенти с ADHD и съпътстващи двигателни тикове или болест на Турет, при лекуваните с атомоксетин пациенти не проявява влошаване на тикове в сравнение с пациентите, приемали плацебо. В контролирано проучване на възрастни пациенти с ADHD и съпътстващо тежко депресивно разстройство, при лекуваните с атомоксетин пациенти не проявява влошаване на депресията, в сравнение с пациентите, приемали плацебо. В две контролирани проучвания (едно с пациенти деца и едно с възрастни пациенти) на пациенти с ADHD и съпътстващи тревожни разстройства, при лекувани с атомоксетин пациенти тревожността не се влошава, в сравнение с пациентите, приемали плацебо.

При пациенти, които приемат атомоксетин има редки постмаркетингови съобщения за тревожност и депресия или депресивно настроение и много редки съобщения за тикове (вж. точка 4.8).

Пациентите, които се лекуват за ADHD с атомоксетин трябва да бъдат проследявани за появата или влошаването на симптоми на тревожност, депресивно настроение и депресия или тикове.

Деца под 6-годишна възраст:

Атомоксетин не трябва да се употребява при пациенти под 6-годишна възраст, тъй като в тази възрастова група не са установени ефикасността и безопасността на употребата.

Друга терапевтична употреба:

Атомоксетин не е показан за лечение на големи/тежки депресивни епизоди и/или тревожност, където няма ADHD, тъй като резултатите от клинични проучвания, проведени при възрастни с тези заболявания, не показват никакъв ефект в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху атомоксетин

MAO-инхибитори:

Атомоксетин не трябва да се прилага съвместно с MAO-инхибитори (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP2D6 (SSRIs – селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (напр. флуоксетин, пароксетин), хинидин, тербинафин)):

При пациенти, приемащи тези лекарствени продукти, експозицията на атомоксетин може да бъде повишена от 6 до 8 пъти и $C_{ss} \max$ е около 3 до 4 пъти по-висока, тъй като те се метаболизират посредством CYP2D6. При пациентите, които вече приемат лекарствени продукти, инхибиращи CYP2D6, може да са необходими по-бавно титриране и по-ниски дози на атомоксетин. Ако е предписан CYP2D6 инхибитор или същият е прекъснат след титриране до установяване на подходящата доза на атомоксетин, за този пациент повторно трябва да се оценят клиничното повлияване и поносимостта, за да се определи дали е необходима корекция на дозата.

При пациенти, които са CYP2D6 бавни метаболизатори е необходимо повишено внимание, когато се комбинира атомоксетин с мощни инхибитори на цитохром P450 ензимите, различни от CYP2D6, тъй като рискът от клинично значимо повишение на експозицията на атомоксетин *in vivo* не е известен.

Салбутамол (или други бета₂-агонисти):

Атомоксетин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, лекувани с високи дози небулизиран или системно прилаган салбутамол (или друг бета₂-агонист), тъй като действието на салбутамол върху сърдечносъдовата система може да бъде потенцирано.

Открити са противоречиви данни относно това взаимодействие. Системно приложен салбутамол (600 µg i.v. 33 2 часа) в комбинация с атомоксетин (60 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни) индуцира ускорение на сърдечната честота и повишение кръвното налягане. Тези ефекти са най-подчертани след първоначално едновременно прилагане на салбутамол и атомоксетин, но се възстановяват до изходното ниво след 8 часа. Въпреки това, в отделно проучване със стандартна инхалаторна доза салбутамол (200 µg) ефектите върху кръвното налягане и сърдечната честота не са увеличени при краткосрочно едновременно приложение с атомоксетин (80 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни) в проучване при здрави възрастни от азиатски произход, които са екстензивни (добри) метаболизатори на атомоксетин. По същия начин, след многократно инхалиране на салбутамол (800 µg) сърдечната честота не се различава в присъствието или отсъствието на атомоксетин.

Трябва да се обърне внимание на проследяването на сърдечната честота и кръвното налягане, които може да бъдат основателна причина за адаптиране на дозата, както за атомоксетина, така и за салбутамола (или други бета₂ агонисти), когато при едновременното им приложение има значително увеличение на сърдечната честота и кръвното налягане.

Има възможност за повишаване на риска от удължаване на QT интервала, когато атомоксетин се прилага с други лекарствени средства, удължаващи QT интервала (като напр. невролептици, антиаритмици от клас IA и III, моксифлоксацин, еритромицин, метадон, мефлокин, трициклични антидепресанти, литий или цизаприд) с лекарствени продукти, които предизвикват електролитен дисбаланс (като напр. тиазидни диуретици) и с лекарствени продукти, инхибиращи CYP2D6.

По време на лечението с атомоксетин има възможен риск от поява на гърчове. Необходимо е внимание при съвместната употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че понижават гърчовия праг (като напр. трициклични антидепресанти или SSRIs, невролептици,



фенотиазини или бутирофенони, мефлокин, хлороквин, бупропион или трамадол) (вж. точка 4.4). В допълнение се препоръчва повишено внимание, когато се прекратява съпътстващо лечение с бензодиазепини, поради възможността от поява на гърчове.

Антихипертензивни лекарствени продукти:

Атомоксетин трябва да се използва с повишено внимание с антихипертензивни лекарствени продукти. Поради възможно повишаване на кръвното налягане, атомоксетин може да намали ефективността на антихипертензивни лекарствени продукти/лекарствени продукти, използвани за лечение на хипертония. Трябва да се обърне внимание на проследяването на кръвното налягане, което може да бъде основание да се преразгледа лечението с атомоксетин или с антихипертензивните лекарствени продукти при значителни промени на кръвното налягане.

Пресорни агенти и лекарствени продукти, които повишават кръвното налягане:

Поради възможното увеличение на ефектите върху кръвното налягане, атомоксетин трябва да се използва с повишено внимание с пресорни средства или лекарствени продукти, които могат да повишат кръвното налягане (като салбутамол). Трябва да се обърне внимание на проследяването на кръвното налягане, което може да обоснове преценка на лечението с атомоксетин или пресорните средства при съществена промяна в кръвното налягане.

Лекарствени продукти, които оказват влияние върху норадреналин:

Лекарствени продукти, които влияят върху ефекта на норадреналин, трябва да се употребяват с повишено внимание, когато се прилагат заедно с атомоксетин, поради възможни адитивни или синергични фармакологични ефекти. Това например са антидепресанти, като имипрамин, венлафаксин и миртазапин, или деконгестантите псевдоефедрин или фенилефрин.

Лекарствени продукти, които повлияват стомашното рН:

Лекарствени продукти, които повишават стомашното рН (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид, омепразол) нямат ефект върху бионаличността на атомоксетин.

Лекарствени продукти, с висока степен на свързване с плазмени протеини:

Проведени са *in vitro* проучвания за изместването на лекарствен продукт от местата на свързване с плазмените протеини с атомоксетин и други лекарствени продукти, които в терапевтични концентрации са с висока степен на свързване с плазмените протеини. Варфарин, ацетилсалицилова киселина, фенитоин или диазепам не повлияват свързването на атомоксетин с албумина при хората. По същия начин, атомоксетина не повлиява свързването на тези съединения с човешкия албумин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като цяло проучванията върху животни не показват преки увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличните клинични данни за експозиция на атомоксетин по време на бременност са ограничени. Такива данни не са достатъчни, за да покажат наличие или липса на връзка между атомоксетин и неблагоприятни резултати при бременност и/или кърмене. Атомоксетин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Атомоксетин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата на плъхове. Не е известно дали атомоксетин се екскретира в човешката кърма. Поради липса на данни, атомоксетин трябва да се избягва по време на кърмене.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Данните за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини са ограничени. Атомоксетин повлиява минимално способността за шофиране и работа с машини. При деца и възрастни пациенти употребата на атомоксетин е свързана с повишена честота на умора, сомнолентност и замаяност в сравнение с плацебо. Пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат внимателни, когато шофират или работят с опасни машини, докато не се убедят напълно, че атомоксетин не оказва влияние върху работата и производителността им.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Педиатрична популация

Резюме на профила на безопасност

В плацебо контролирани проучвания при пациенти деца най-честите нежелани събития, свързани с атомоксетин, са главоболие, коремна болка¹ и намален апетит, като същите са съобщавани съответно при приблизително 19%, 18% и 16% от пациентите, но рядко водят до прекъсване на приема на лекарствения продукт (честотата на прекъсване е 0,1% поради главоболие, 0,2 % поради коремни болки и 0,0% поради намален апетит). Коремните болки и намаленият апетит обикновено са преходни.

Във връзка с намаляването на апетита, в началото на терапията при някои пациенти се наблюдава забавяне на растежа, както на тегло, така и на височина. Като цяло, след първоначален спад в теглото и израстване на височина, пациентите, лекувани с атомоксетин достигат средно тегло и ръст, съобразно данните за нормите на груповата прогноза при продължително лечение.

При около 10% до 11% от пациентите може да се наблюдават гадене, повръщане и сомнолентност² особено през първия месец на лечение. Въпреки това тези епизоди обикновено са леки до средно тежки и преходни и не водят до значителен брой пациенти, прекъснали лечението (честота на прекъсване < 0,5%).

В плацебо контролирани проучвания, както при деца, така и при възрастни пациенти, при пациентите, които приемат атомоксетин, се повишават сърдечната честота, систолното и диастолното артериално налягане (вж. точка 4.4).

Поради неговия ефект върху норадренергичния тонус, при пациенти, приемащи атомоксетин са съобщавани ортостатична хипотония (0,2%) и синкоп (0,8%). Атомоксетинът трябва да се употребява с повишено внимание при всяко състояние, което може да предположи пациентите към хипотония.

Долната таблица на нежеланите лекарствени реакции се базира на докладваните съобщения за нежелани събития и на резултатите от лабораторни изследвания, проведени по време на клинични проучвания при пациенти деца и юноши и от спонтанни съобщения от постмаркетингова употреба при деца/юноши и възрастни.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$).



Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Анорексия (загуба на апетит)		
Психични нарушения		Раздразнителност, колебания в настроението, инсомния ³ , възбуда*, тревожност, депресия и потиснато настроение*, тикове*	Суицидни събития, агресия, враждебност, емоционална лабилност*, психоза (вкл. халюцинации)*,	
Нарушения на нервната система	Главоболие, сомнолентност ²	Замаяност	Синкоп, тремор, мигрена, парестезия*, хипоестезия*, гърчове**	
Нарушения на очите		Мидриаза	Замъглено зрение	
Сърдечни нарушения			Палпитации, синусова тахикардия, удължаване на QT интервала**	
Съдови нарушения				Феномен на Рейно
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема ¹ , повръщане, гадене	Констипация, диспепсия		
Хепатобилиарни нарушения			Повишен билирубин в кръвта *	Абнормни/повишени изследвания на чернодробната функция, жълтеница, хепатит, чернодробно увреждане, остра чернодробна недостатъчност *
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, пруритус, обрив	Хиперхидроза, алергични реакции	
Нарушения на				Затруднено



бъбреците и пикочните пътища				уриниране, ретенция на урината
Нарушения на репродуктивната система и гърдата				Приапизъм, болка в областта на гениталиите при мъже
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, летаргия, болка в гърдите (вж. точка 4.4)	Астения	
Изследвания	Повишено кръвно налягане ⁴ , повишена сърдечна честота ⁴	Намалено тегло		

¹ Също включва болка в горната част на корема, стомашен дискомфорт, кореман дискомфорт и дискомфорт в епигастралната област.

² Също включва седация

³ Включва безсъние – трудно заспиване, трудно поддържане на съня, трудно заспиване след събуждане през нощта (събуждане твърде рано)

⁴ Данните за сърдечната честота и артериалното налягане са основани на измерените жизнени показатели.

* Вижте точка 4.4

** Вижте точка 4.4 и точка 4.5

Бавни метаболитатори (БМ) на CYP2D6:

Следните нежелани събития настъпват при поне 2% от пациентите бавни метаболитатори на CYP2D6 и са статистически значително по-чести при тях в сравнение с пациентите бързи (екстензивни) метаболитатори на CYP2D6 (ЕМ): намален апетит (24,1% от БМ, 17,0% от ЕМ); смесена инсомния (включително инсомния, трудно заспиване след събуждане през нощта, и трудно заспиване, 14,9% от БМ, 9,7% от ЕМ); смесена депресия (включително депресия, голяма депресия, депресивен симптом, потиснато настроение и дисфория, 6,5% от БМ и 4,1% от ЕМ); намаление на теглото (7,3% от БМ, 4,4% от ЕМ), констипация 6,8% от БМ, 4,3% от ЕМ); тремор (4,5% от БМ, 0,9% от ЕМ); седация (3,9% от БМ, 2,1% от ЕМ); ексориация (3,9% от БМ, 1,7% от ЕМ); енуреза (3,0% от БМ, 1,2% от ЕМ); конюнктивит (2,5% от БМ, 1,2 от ЕМ); синкоп (2,5% от БМ, 0,7% от ЕМ); ранно събуждане сутрин (2,3% от БМ, 0,8% от ЕМ); мидриаз (2,0% от БМ, 0,6% от ЕМ). Следното събитие не отговаря на горните критерии, но следва да се отбележи: генерализирано тревожно разстройство (0,8% от БМ и 0,1% от ЕМ). В допълнение в проучвания, продължаващи до 10 седмици, загубата на тегло е по-ясно изразена при пациентите ЕМ (средно 0,6 kg при ЕМ и 1,1 kg при БМ).

Възрастни:

Резюме на профила на безопасност

В клинични проучвания при възрастни пациенти с ADHD следните системо-органни класове са имали най-висока честота на нежелани събития по време на лечението с атомоксетин: стомашно-чревни нарушения, нарушения на нервната система и психични нарушения. Най-често съобщаваните нежелани събития ($\geq 5\%$) са: намален апетит (14,9%), безсъние (11,3%), главоболие (16,3%), сухота в устата (18,4%) и гадене (26,7%). По-голямата част от тези събития са леки до умерени по тежест, а събития по-често съобщавани като тежки са: гадене, инсомния, умора и главоболие. За оплаквания от задръжка на урината и затруднено уриниране при възрастни трябва да се мисли, като за евентуално свързани с атомоксетин.



Следната таблица на нежеланите лекарствени реакции се базира на докладваните съобщения за нежелани събития и на резултатите от лабораторни изследвания, проведени по време на клинични проучвания и от спонтанни съобщения по време на постмаркетингова употреба при възрастни.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$).

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит			
Психични нарушения	Инсомния ²	Раздразнителност*, намалено либидо, нарушение на съня, депресия и подтиснато настроение*, тревожност	Суицидни събития*, агресивност, враждебност и емоционална лабилност *, безпокойство, тикове *	Психоза (включително халюцинации)*
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност, дисгеузия, парестезия, сомнолентност (включително седиране), тремор	Синкоп, мигрена, хипоестезия*	Гърчове**
Нарушения на очите			Замъглено зрение	
Сърдечни нарушения		Палпитации, тахикардия	Удължаване на QT интервала **	
Съдови нарушения		Зачервяване, горещи вълни	Студени крайници	Феномен на Рейно
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея (вж точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата, гадене	Коремни болки ¹ , констипация, диспепсия, флатуленция, повръщане		
Хепатобилиарни нарушения				Абнормни/повишени изследвания на чернодробната функция, жълтеница, хепатит, чернодробно увреждане, остра чернодробна



				недостатъчност, повишен билирубин в кръвта*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, хиперхидроза, обрив	Алергични реакции ⁴ , сърбеж, уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия, полакиурия (често уриниране), затруднено уриниране, ретенция на урина	Позиви за уриниране	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		Дисменорея, нарушение на еякулацията, еректилна дисфункция, простатит, генитална болка при мъжете	Затруднена еякулация, нередовна менструация, нарушения на оргазма	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, умора, летаргия, студени тръпки (втрисане), чувство на нервност, раздразнителност, жажда	Чувство за студ, Болки в гърдите (вж точка 4.4)	
Изследвания	Повишено кръвно налягане ³ , Ускорена сърдечна честота /пулс ³	Намаление на тегло		

¹ Също включва болка в горната част на корема, стомашен дискомфорт, кореман дискомфорт и дискомфорт в епигастралната област.

² Също включва безсъние – трудно заспиване, трудно поддържане на съня, трудно заспиване след събуждане през нощта (събуждане твърде рано)

³ Данните за сърдечната честота и артериалното налягане са основани на измерените жизнени показатели.

⁴ Включва анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

* Вижте точка 4.4

** Вижте точка 4.4 и точка 4.5

Бавни метаболитори (БМ) на CYP2D6

Следните нежелани събития настъпват при поне 2% от пациентите бавни метаболитори (БМ) на CYP2D6 и са статистически значимо по-чести при тях в сравнение с пациентите бързи



(екстензивни) метаболитори на СYP2D6 (ЕМ): замъглено зрение (3,9% от БМ, 1,3% от ЕМ), сухота в устата (34,5% от БМ, 17,4% от ЕМ), констипация (11,3% от БМ, 6,7% от ЕМ), чувство за нервност (4,9% от БМ, 1,9 % от ЕМ), понижен апетит (23,2% от БМ, 14,7% от ЕМ), тремор (5,4% от БМ, 1,2% от ЕМ), безсъние (19,2% от БМ, 11,3% от ЕМ), нарушения на съня (6,9% на БМ, 3,4% от ЕМ), средно безсъние (5,4% от БМ, 2,7% от ЕМ), терминално безсъние (3% от БМ, 0,9% от ЕМ), задръжка на урината (5,9% от БМ, 1,2% от ЕМ), еректилна дисфункция (20,9% от БМ, 8,9% от ЕМ), нарушена еякулация (6,1% от БМ, 2,2% от ЕМ), хиперхидроза (14,8% от БМ, 6,8% от ЕМs), студени крайници (3% от БМ, 0,5% от ЕМ).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

В постмаркетинговия период има съобщения за нефатално остро и хронично предозиране с атомоксетин. Най-често съобщаваните симптоми, съпътстващи остро и хронично предозиране са стомашно-чревни симптоми, сомнолентност, замаяност, тремор и необичайно (анормално) поведение. Наблюдавани са също свръхактивност и възбуда. Наблюдавани са също и симптоми, съответстващи на леко до средно изразено активиране на симпатиковата нервна система (напр. тахикардия, повишено кръвно налягане, мидриаза, сухота в устата), докладвани са и съобщения за сърбеж и обрив. Повечето събития са слабо до умерено изразени. В някои случаи на предозиране с атомоксетин е съобщавано за гърчове и много рядко за удължаване на QT интервала. Има също и съобщения за остро предозиране с фатален изход, включващо поглъщане на атомоксетин и поне още един лекарствен продукт.

Лечение на предозирането:

Трябва да се осигурят свободно проходими дихателни пътища. Активният медицински въглен може да бъде от полза за ограничаване на абсорбцията, ако пациентът е приет в рамките на 1 час от поглъщането. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Пациентът трябва да се наблюдава в продължение на минимум 6 часа. Тъй като атомоксетин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, диализата едва ли ще е полезна при лечение на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици; централно действащи симпатикомиметици.
АТС код: N06BA09.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Атомоксетин е високо селективен и мощен инхибитор на транспортен протеин (преносител) на норадреналина, с предполагаемия му механизъм на действие без пряко повлияване на преносителите на серотонин или допамин. Атомоксетин притежава минимален афинитет към другите норадренергични рецептори или към други невромедиаторни транспортни протеини или рецептори. Атомоксетин има два основни оксидативни метаболита: 4-хидроксиатомоксетин и N-дезметилатомоксетин. 4-хидроксиатомоксетин е еквипотентен на атомоксетин като инхибитор на преносителя на норадреналин, но за разлика от атомоксетин този метаболит упражнява и инхибиторна активност върху преносителя на серотонина. Все пак



всеки ефект върху този транспортен протеин вероятно е минимален, тъй като по-голямата част от 4-хидроксиатомоксетин допълнително се метаболизира, така че той циркулира в плазмата в много по-ниски концентрации (1% от концентрацията на атомоксетин при екстензивните метаболитори и 0,1% от концентрацията на атомоксетин при бавните метаболитори). N-дезметилатомоксетин притежава съществено по-ниска фармакологична активност в сравнение с атомоксетин. Той циркулира в плазмата в по-ниски концентрации при екстензивните метаболитори и в сравними концентрации с изходния лекарствен продукт при бавните метаболитори в равновесно състояние.

Атомоксетин не е психостимулант и не е производно на амфетамин. В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване за потенциал за привикване при възрастни, сравняващо ефектите на атомоксетин и плацебо, атомоксетин не се свързва с прояви на отговор, който да предполага свойства да възбужда или да предизвиква еуфория.

Клинична ефикасност и безопасност

Педиатрична популация

Атомоксетин е изследван в проучвания при над 5 000 деца и юноши с ADHD. Ефикасността на атомоксетин при лечението на остра фаза на ADHD първоначално е установена в шест рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с продължителност от шест до девет седмици. Признаците и симптомите на ADHD са оценявани чрез сравняване на средната промяна от изходната до крайната точка за пациентите, лекувани с атомоксетин и пациентите, приемали плацебо. Във всяко от шестте проучвания атомоксетин статистически значимо превъзхожда плацебо в редуциране на признаците и симптомите на ADHD.

Допълнително ефикасността на атомоксетин в поддържане повлияването на симптомите е демонстрирана в едногодишно, плацебо контролирано проучване с над 400 пациенти – деца и юноши, първоначално проведено в Европа (приблизително 3 месеца на открито лечение, последвано от 9 месеца на двойно-сляпо, плацебо контролирано поддържащо лечение). Процентът на пациенти с рецидив след 1 година е 18,7% и 31,4% (съответно за атомоксетин и плацебо). След 1 година на лечение с атомоксетин пациентите, които продължават атомоксетин още 6 допълнителни месеца, е по-малко вероятно да имат рецидив или да получат частично възобновяване на симптомите, в сравнение с пациентите, които прекъсват активното лечение и преминават на плацебо (съответно 2% спрямо 12%). За деца и юноши по време на продължително лечение трябва да се извършва периодична преценка за ползата от провежданото лечение.

Атомоксетин е ефективен, както като еднократна дневна доза, така и като отделни дози, прилагани сутрин и късно следобед/рано вечер. Атомоксетин, прилаган един път дневно, показва статистически значима по-голяма редукция в тежестта на симптомите на ADHD в сравнение с плацебо, като е оценено от учители и родители.

Активни сравнителни проучвания:

В рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи, шестседмично педиатрично проучване за изследване на неинфериорност на атомоксетин спрямо стандартно лечение с метилфенидат с удължено освобождаване, е доказано, че в сравнение с атомоксетин стандартното лечение е свързано с по-висок процент на отговор. Процентът на пациентите, които са класифицирани като повлияли се е 23,5% (плацебо), 44,6% (атомоксетин) и 56,4% (метилфенидат). Както атомоксетин, така и сравнителния продукт превъзхождат статистически плацебото, а метилфенидатът превъзхожда статистически атомоксетина ($p = 0,016$). Все пак, това проучване изключва пациенти, които не са се повлияли от стимуланти.

Възрастни

Атомоксетин е изследван в проучвания при над 4 800 възрастни, които отговарят на диагностичните критерии на DSM-IV за ADHD. Ефикасността на атомоксетин в остра фаза при



лечението на възрастни е установена в шест рандомизирани, двойно-слепи, плацебо - контролирани проучвания с продължителност от десет до шестнадесет седмици. Признаците и симптомите на ADHD са оценени чрез сравняване на средната промяна от изходната до крайната точка за лекуваните с атомоксетин и плацебо пациенти. Във всяко от шестте проучвания атомоксетин статистически значимо превъзхожда плацебо при редуциране на признаците и симптомите на ADHD (Таблица X). При пациентите, лекувани с атомоксетин в крайната точка на всичките 6 проучвания в остра фаза е наблюдавано по-голямо статистически значимо подобрене на ADHD по скалата за общи клинични впечатления за тежестта на заболяването (CGI-S) в сравнение с плацебо лекуваните пациенти и статистически значимо по-голямо подобрене на функциите, свързани с ADHD във всяко от 6-те проучвания в остра фаза и статистически значимо по-голямо подобрене във функциите, свързани с ADHD във всичките 3 от проучванията в остра фаза, в които това е оценявано (Таблица X). Дългосрочната ефикасност е потвърдена в 2 шестмесечни плацебо-контролирани проучвания, но не е демонстрирана в трето проучване (Таблица X).

Таблица X: Средни промени на определената ефикасност от плацебо-контролирани проучвания

		Промени спрямо изходните при пациенти с поне една стойност след изходните (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV or AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Проучване	Лечение	N	Средна промяна	р - стойност	Средна промяна	р - стойност	Средна промяна	р - стойност
Проучвания в остра фаза								
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	
Дългосрочни проучвания								
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		-	

Съкращения: AAQoL = Общ резултат по скалата за Качеството на живот при възрастни с ADHD; AISRS = Общ резултат на симптомите по оценъчната скала на изследователя при възрастни с ADHD; ATX = атомоксетин; CAARS-Inv: SV = оценъчна скала на Conners при възрастни с ADHD, оценена от изследователя, скрининг версия на общ резултат на симптомите на ADHD; CGI-S = Общо клинично впечатление за тежестта на заболяването; LOCF = последно проведено наблюдение; PBO = плацебо.

^a Скала за оценка на симптомите на ADHD; показаните резултати от проучването LYBY са за AISRS; всички други резултати са за CAARS-Inv:SV.



В анализи за чувствителност, които използват метод на “изходно ниво-наблюдение-провеждане-напредък” за пациенти, при които няма измерване след изходно ниво (напр. всички лекувани пациенти), резултатите са в съответствие с резултатите, показани в Таблица X.

В анализите на клинично значимо повлияване във всички 6 в остра фаза и двете успешни дългосрочни проучвания, използващи различни *a priori* и *post hoc* определения, при пациентите, лекувани последователно с атомоксетин е имало статистически значимо по-висока честота на повлияване в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (Таблица Y).

Таблица Y: Брой (n) и процент на пациентите, отговарящи на критериите за повлияване в сборни плацебо контролирани проучвания

	Повлияване, дефинирано чрез подобрене на поне 1 точка от CGI-S			Повлияване, дефинирано чрез 40% подобрене на CAARS- Inv :SVB крайната точка		
Група на лечение	N	n (%)	p-стойност	N	n (%)	p-стойност
Сборни проучвания в остра фаза ^a						
ATX	640	401 (62.7%)	<0.001	841	347 (41.3%)	<0.001
PBO	652	283 (43.4%)		851	215 (25.3%)	
Сборни дългосрочни проучвания ^a						
ATX	758	482 (63.6%)	<0.001	663	292 (44.0%)	<0.001
PBO	611	301 (49.3%)		557	175 (31.4%)	

^a Включва всички проучвания в Таблица X с изключение на: Анализ на CGI-S от повлияването в острата фаза, изключващ 2 проучвания при пациенти с коморбидни заболявания (LYBY, LYDQ); Анализ на CAARS от повлияването в острата фаза, изключващ 1 проучване, в което CAARS не е прилагана (LYBY).

В две от проучванията в остра фаза, са проучени пациенти с ADHD и съпътстващи алкохолизъм или социално тревожно разстройство – и в двете проучвания симптомите на ADHD са се подобрили. В проучването със съпътстваща злоупотреба с алкохол, не са установени разлики между атомоксетин и плацебо по отношение на поведението, свързано със злоупотреба с алкохол. В проучването със съпътстваща тревожност, съпътстващото състояние на тревожност не се влошава при лечение с атомоксетин.

Ефикасността на атомоксетин за поддържането на повлияване на симптомите е доказана в проучване, където след първоначален период на активно лечение от 24 седмици, пациентите, които отговарят на критериите за клинично значимо повлияване (както е определено от резултата на подобрене и на CAARS-Inv: SV и на CGI-S) са определени на случаен принцип (рандомизирани) да получават атомоксетин или плацебо за още 6 месеца на двойно-сляпо лечение. По-голяма част от пациентите, лекувани с атомоксетин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, отговарят на критериите за поддържане на клинично значим отговор в края на 6-те месеца (64,3% срещу 50,0%; $p = 0,001$). При пациентите, лекувани с атомоксетин, се наблюдава статистически значимо по-добро поддържане на функциите в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, както се вижда от по-малката средна промяна на общия резултат на 3-месечния интервал ($p = 0,003$) и на 6-месечния интервал ($p = 0,002$) по скалата за качеството на живот при възрастни с ADHD (AAQoL).

Проучване на QT/QTc:

Задълбочено проучване на QT/QTc, проведено при здрави възрастни пациенти, които са бавни метаболитори на CYP2D6 (БМ), при които е приложен атомоксетин в доза от 60 mg два пъти дневно, показва, че при максималните концентрации се очаква ефектът на атомоксетин върху



QTc интервала да не се различава значително от плацебо. Има леко увеличение на QTc интервал при повишена концентрация на атомоксетин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на атомоксетин при деца и юноши е подобна на тази при възрастни. Фармакокинетиката на атомоксетин не е оценявана при деца под 6-годишна възраст.

Фармакокинетични проучвания показват, че атомоксетин капсули и перорален разтвор са биеквивалентни.

Абсорбция

Атомоксетин се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение, като достигането на средна максимална плазмена концентрация (C_{max}) се наблюдава около 1 до 2 часа след приема. При умерения *first pass* метаболизъм абсолютната бионаличност на атомоксетин след перорално приложение варира от 63% до 94% в зависимост от интериндивидуалните различия. Атомоксетин може да се приема независимо от приема на храна (с или без).

Разпределение

Атомоксетин се разпределя повсеместно и в голяма степен (98%) се свързва с плазмените протеини, главно с албумина.

Биотрансформация

Атомоксетин претърпява биотрансформация основно чрез ензимния път на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Лицата с намалена активност на ензимите от този път (бавни метаболизатори) съставляват около 7% от представителите на европейската раса и имат по-високи плазмени концентрации на атомоксетин в сравнение с хора с нормална активност (екстензивни метаболизатори). За бавните метаболизатори AUC на атомоксетин е около 10-пъти по-висока и $C_{ss, max}$ е около 5-пъти по-висока, отколкото при екстензивните метаболизатори. Основният метаболит, образуван след окисление, е 4-хидроксиатомоксетин, който бързо се глюкуронира. 4-хидроксиатомоксетин е еквипотентен на атомоксетин, но циркулира в плазмата в много по-ниски концентрации. Въпреки, че 4-хидроксиатомоксетин се образува главно с помощта на CYP2D6, при индивиди с липсваща активност на CYP2D6, 4-хидроксиатомоксетин се образува от някои други ензими на цитохром P450, но по-бавно. В терапевтични дози атомоксетин не потиска и не индуцира CYP2D6.

Ензими на цитохром P450: Атомоксетин не причинява клинично значима индукция на ензимите на цитохром P450, включително CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, и CYP2C9.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на атомоксетин след перорално приложение е 3,6 часа при екстензивните метаболизатори и 21 часа при бавните метаболизатори. Атомоксетин се екскретира предимно като 4-хидроксиатомоксетин-О-глюкуронид, главно с урината.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на атомоксетин е линейна в диапазона на изследваните дози, както при екстензивните, така и при бавните метаболизатори.

Специални популации

Чернодробното увреждане води до намален клирънс на атомоксетин, до повишена експозиция на атомоксетин (AUC се повишава 2 пъти при умерено увреждане и 4 пъти при тежко увреждане) и до удължен елиминационен полуживот на изходното лекарство в сравнение със здрави контроли със същия генотип на екстензивни метаболизатори на CYP2D6. При



пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане (клас В и С по Child Pugh) началните и прицелните дози трябва да се адаптират (вж. точка 4.2).

Средните плазмени концентрации на атомоксетин при пациентите с терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) обикновено са по-високи, отколкото средните за здрави индивиди от контролната група, както се вижда от увеличението на C_{max} (7% разлика) и $AUC_{0-\infty}$ (приблизително 65% разлика). След адаптиране спрямо телесно тегло, разликите между двете групи са сведени до минимум. От фармакокинетиката на атомоксетин и неговите метаболити при индивиди с ESRD се предполага, че няма да бъде необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и влияние върху развитието. Поради наложени дозови ограничения според клиничното (или прекомерното фармакологично) повлияване на животните от лекарственото вещество, съчетано с метаболитни различия между видовете, максималните поносими дози, прилагани по време на неклинични проучвания, предизвикват експозиция на атомоксетин, подобна на или малко по-висока от тази, която се постига при пациенти бавни метаболизатори на CYP2D6 при максималната препоръчителна дневна доза.

Проведено е проучване при млади плъхове, за да се оценят ефектите на атомоксетин върху растежа, невроповеденческото и половото развитие. Наблюдавано е незначително забавяне в настъпването на проходимост на влагалището (при всички дози) и отделяне на препуциума (≥ 10 mg/kg/ден) и незначително намаление на епидидималното тегло и броя на сперматозоидите (≥ 10 mg/kg/ден); обаче, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности. Значението на тези данни за хората е неизвестно.

Бременни зайци са третирани с дози до 100 mg/kg/ден атомоксетин, които са давани през сонда в периода на органогенеза. При тази доза в 1 от 3 проучвания се наблюдава намаляване на броя на живите фетуси, увеличение на ранната резорбция, незначително увеличаване на честотата на атипична етимология на каротидната артерия и липсваща подключична артерия. Тези находки са наблюдавани при дози, които предизвикват незначителна токсичност при майката. Честотата на тези данни е в рамките на установените контролни стойности. Дозата, при която не се наблюдават подобни находки е 30 mg/kg дневно. Експозицията (AUC) на несвързан атомоксетин при зайци, при доза от 100 mg/kg дневно, е приблизително 3,3 пъти (за екстензивни метаболизатори на CYP2D6) и 0,4 пъти (за бавни метаболизатори) по-висока от тази при хора, след прилагане на максимална дневна доза от 4mg/kg/ден. Данните в едно от три проучвания при зайци са двусмислени (неясни) и практическото значение за хора е неизвестно.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Прежелатинирано царевично нишесте
Колоиден безводен силициев диоксид
Диметикон (350)

Капсулна обвивка

Атофаб 10 mg твърди капсули

Желатин
Натриев лаурил сулфат (E487)
Титанов диоксид (E171)
Пречистена вода

Атофаб 25 mg твърди капсули

Желатин
Натриев лаурил сулфат (E487)
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Пречистена вода

Атофаб 40 mg твърди капсули

Желатин
Натриев лаурил сулфат (E487)
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Пречистена вода

Атофаб 60 mg твърди капсули

Желатин
Натриев лаурил сулфат (E487)
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Железен оксид жълт (E172)
Пречистена вода

Печатно мастило (черно)

Шеллак гланц -45% (20% естерифициран) в етанол
Железен оксид черен (E172)
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутийка, съдържаща блистери от прозрачно PVC/PE/PCTFE/алуминиево фолио или блистери от PA/AL/PVC-алуминиево фолио.

Размери на опаковки от: 7, 10, 14, 28, 30 и 56 твърди капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Атофаб 10 mg твърди капсули	Регистрационен № 20180281
Атофаб 25 mg твърди капсули	Регистрационен № 20180282
Атофаб 40 mg твърди капсули	Регистрационен № 20180283
Атофаб 60 mg твърди капсули	Регистрационен № 20180284

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.10.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2022

