

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

STRATTERA 10 mg kapsułki, twarde  
STRATTERA 18 mg kapsułki, twarde  
STRATTERA 25 mg kapsułki, twarde  
STRATTERA 40 mg kapsułki, twarde  
STRATTERA 60 mg kapsułki, twarde  
STRATTERA 80 mg kapsułki, twarde  
STRATTERA 100 mg kapsułki, twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna kapsułka twarda zawiera chlorowodorek atomoksetyny w ilości odpowiadającej 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg lub 100 mg atomoksetyny.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka, twarda.

Kapsułki STRATTERA 10 mg: kapsułka twarda nieprzejrzyście biała, z czarnym nadrukiem „Lilly 3227” oraz „10 mg”

Kapsułki STRATTERA 18 mg: kapsułka twarda złota (wieczko) oraz nieprzejrzyście biała (korpus), z czarnym nadrukiem „Lilly 3238” oraz „18 mg”.

Kapsułki STRATTERA 25 mg: kapsułka twarda nieprzejrzyście niebieska (wieczko) i nieprzejrzyście biała (korpus), z czarnym nadrukiem „Lilly 3228” oraz „25 mg”.

Kapsułki STRATTERA 40 mg: kapsułka twarda nieprzejrzyście niebieska z czarnym nadrukiem „Lilly 3229” oraz „40 mg”.

Kapsułki STRATTERA 60 mg: kapsułka twarda nieprzejrzyście niebieska (wieczko) oraz złota (korpus), z czarnym nadrukiem „Lilly 3239” na wieczku i „60 mg” na korpusie.

Kapsułki STRATTERA 80 mg: kapsułka twarda nieprzejrzyście brązowa (wieczko) oraz biała (korpus), z czarnym nadrukiem „Lilly 3250” i „80 mg”.

Kapsułki STRATTERA 100 mg: kapsułka twarda nieprzejrzyście brązowa, z czarnym nadrukiem „Lilly 3251” i „100 mg”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

STRATTERA jest wskazana w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz u młodzieży jako element pełnego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD. Diagnozę należy stawiać zgodnie z klasyfikacją DSM-IV lub wytycznymi zawartymi w ICD-10.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpiecznego stosowania produktu:

Pelny program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne. Celem programu jest stabilizacja dzieci z zespołem zachowań, które mogą obejmować objawy takie jak: długotrwałe utrzymujące się trudności w dłuższym skupieniu uwagi, rozpraszenie uwagi, niestabilność emocjonalna, impulsywność, nadpobudliwość o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nieznaczne objawy neurologiczne i nieprawidłowe wyniki badania EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie.

Leczenie farmakologiczne nie jest wskazane u wszystkich dzieci z tym zespołem. Decyzję o zastosowaniu produktu należy podjąć po szczegółowej ocenie nasilenia objawów w stosunku do wieku dziecka i utrzymywania się objawów.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Lek podawany doustnie. Produkt STRATTERA można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej, niezależnie od posiłków. U pacjentów, u których nie nastąpi odpowiednia odpowiedź kliniczna (tolerancja leku lub skuteczność) podczas przyjmowania produktu Strattera w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych, rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem.

##### Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała do 70 kg:

Stosowanie produktu STRATTERA należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Początkową dawkę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi około 1,2 mg/kg mc. na dobę (zależnie od masy ciała pacjenta oraz dostępnej mocy atomoksetyny). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 1,2 mg/kg mc. na dobę. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 1,8 mg/kg mc. na dobę oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 1,8 mg/kg mc. W niektórych przypadkach może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym.

##### Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała większej niż 70 kg:

Stosowanie produktu STRATTERA należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Początkową dawkę należy utrzymać przez co najmniej 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 80 mg. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 80 mg (patrz punkt 5.1). Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg. W niektórych przypadkach może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym.

#### Dodatkowe informacje o bezpiecznym stosowaniu produktu:

Atomoksetynę należy stosować zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia ADHD, jeżeli takie istnieją.

#### **Badania kontrolne przed rozpoczęciem leczenia:**

Przed przepisaniem produktu, należy zebrać wywiad chorobowy i przeprowadzić podstawową ocenę wydolności układu krążenia pacjenta, w tym również zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i tętno (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Ciągła kontrola:

Należy regularnie kontrolować wydolność układu krążenia przez pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna oraz zapisując go na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Podczas programu badań nie opisano wyraźnych objawów odstawienia leku. W przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych, można natychmiast przerwać stosowanie atomoksetyny. W innych przypadkach można stopniowo zmniejszać dawkę leku w odpowiednim czasie.

U pacjentów przyjmujących atomoksetynę dłużej niż 1 rok, zaleca się przeprowadzenie oceny celowości dalszej terapii przez specjalistę w dziedzinie leczenia ADHD.

U pacjentów w wieku młodzieńczym, u których objawy utrzymują się do okresu dojrzałości a leczenie przynosi wyraźne korzyści, terapię można kontynuować w wieku dorosłym. Jednak, rozpoczęcie leczenia produktem Strattera u osób dorosłych nie jest zalecane.

#### Populacje szczególne

Niewydolność wątroby: u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh), początkowe i docelowe dawki powinny być zmniejszone do 50% zwykle stosowanej dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh), początkową dawkę i docelowe dawki należy zmniejszyć do 25% zwykle stosowanej dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek: u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek ekspozycja ustrojowa na atomoksetynę była większa niż u osób zdrowych (o około 65%), lecz różnica nie występowała po przeliczeniu dawki na mg na kilogram masy ciała pacjenta. STRATTERA może być stosowana u pacjentów z ADHD oraz schyłkową chorobą nerek lub niewydolnością nerek niższego stopnia, zgodnie z ogólnie zalecanym schematem dawkowania. Atomoksetyna może zwiększyć nadciśnienie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Około 7% osób rasy kaukaskiej posiada genotyp, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6 (pacjenci posiadający słabo metabolizujący CYP2D6). U pacjentów o takim genotypie ekspozycja na atomoksetynę jest kilkakrotnie większa niż u pacjentów, u których enzym wykazuje prawidłową aktywność. Dlatego u pacjentów posiadających słabo metabolizujący CYP2D6 ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe (patrz punkty 4.8 i 5.2). U pacjentów posiadających genotyp, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki leku.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie dotyczy.

#### **Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:**

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu STRATTERA u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Z tego powodu nie należy stosować produktu STRATTERA u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na atomoksetynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO). Atomoksetyny nie należy stosować przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu

leczenia IMAO. Leczenia IMAO nie należy rozpoczynać przez 2 tygodnie po odstawieniu atomoksetyny.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, ponieważ w badaniach klinicznych stosowanie atomoksetyny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania rozszerzenia źrenic.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych, u których może nastąpić pogorszenie stanu w przypadku potencjalnie istotnego klinicznie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub tętna (np. zwiększenie ciśnienia o 15 do 20 mmHg lub tętna o 20 uderzeń na minutę) (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu krążenia). Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe mogą obejmować: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, dławicę piersiową, hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca potencjalnie zagrażające życiu i kanałopatie (zaburzenia spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych). Ciężkie zaburzenia naczyń mózgowych mogą obejmować tętniaka lub udar mózgu.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości guzem chromochłonnym nadnerczy (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu krążenia).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych atomoksetyną zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, zachowania samobójcze występowały niezbyt często, ale częściej u dzieci i młodzieży leczonych atomoksetyną niż u pacjentów przyjmujących placebo, u których nie zgłoszono takich działań. Pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ADHD należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się zachowania samobójcze.

##### Przypadki nagłej śmierci i rozpoznane w wywiadzie wady serca, oraz inne poważne choroby serca

U dzieci i młodzieży z wadami serca, które stosowały atomoksetynę w zalecanych dawkach, zgłaszano przypadki nagłej śmierci. Niektóre poważne wady serca zwiększają ryzyko nagłej śmierci, dlatego u dzieci i młodzieży ze stwierdzonymi wadami serca atomoksetynę wolno stosować tylko z zachowaniem ostrożności i po konsultacji z kardiologiem.

##### Zaburzenia układu krążenia

Atomoksetyna może mieć wpływ na tętno i ciśnienie tętnicze krwi.

U większości pacjentów przyjmujących atomoksetynę występuje niewielkie przyspieszenie tętna (średnio <10 uderzeń/min) i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi (średnio <5 mmHg), które może nie być klinicznie istotne (patrz punkt 4.8).

Jednakże, zbiorcze dane z kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia ADHD pokazują, że u niektórych pacjentów (około 6-12% dorosłych i dzieci) występują istotne klinicznie zmiany tętna (o 20 uderzeń/min lub więcej) i ciśnienia tętniczego krwi (o 15-20 uderzeń/min lub więcej). Analiza wyników z tych badań klinicznych wykazała, że u około 15-32% pacjentów, u których podczas leczenia atomoksetyną stwierdzono istotne klinicznie zmiany ciśnienia tętniczego krwi i tętna, występowały długotrwałe lub stopniowe wzrosty tych parametrów.

W wyniku tych obserwacji, u pacjentów u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia atomoksetyną należy przeprowadzić dokładną ocenę chorób w wywiadzie oraz wykonać badania w celu wykrycia potencjalnych chorób układu krążenia. Jeżeli wstępna ocena wykazała możliwość występowania choroby należy przeprowadzić dalsze specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Zalecane jest wykonywanie pomiaru tętna i ciśnienia tętniczego krwi oraz zapisywanie wyników na siatce centylowej przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia, po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy w celu wykrycia możliwych istotnych klinicznie wzrostów tych parametrów.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych, u których może nastąpić pogorszenie stanu w razie potencjalnie istotnego klinicznie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub tętna (patrz punkt 4.3 - Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia naczyń mózgowych). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których współistniejące stany chorobowe mogłyby się nasilić w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub tętna, np. pacjenci z nadciśnieniem, częstoskurczem, chorobą układu krążenia lub naczyń mózgowych.

Pacjenci, u których podczas leczenia atomoksetyną wystąpią objawy wskazujące na chorobę serca, powinni pilnie przejść specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Ponadto, należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z wrodzonym lub nabytym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u których w rodzinie stwierdzono występowanie zespołu wydłużonego odstępu QT (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

Odnotowano również przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z chorobami, które mogą predysponować do niedociśnienia lub u pacjentów z chorobami związanymi z możliwością wystąpienia nagłych zmian rytmu serca lub ciśnienia krwi.

#### Wpływ na naczynia mózgowe

Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób naczyń mózgowych (takimi jak zaburzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków, które zwiększają ciśnienie tętnicze krwi) po rozpoczęciu stosowania atomoksetyny powinni być badani w czasie każdej wizyty lekarskiej w kierunku występowania objawów neurologicznych.

#### Zaburzenia wątroby

Bardzo rzadko otrzymywano zgłoszenia spontaniczne dotyczące uszkodzenia wątroby, objawiające się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny oraz żółtaczką. Bardzo rzadko zgłaszano także ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. U pacjentów z żółtaczką lub wynikami laboratoryjnymi wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy przerwać stosowanie produktu Strattera. Nie należy ponownie rozpocząć tego leczenia.

#### Objawy psychotyczne i maniakalne

Stosowanie atomoksetyny w zalecanych dawkach może spowodować wystąpienie polekowych zaburzeń psychotycznych lub maniakalnych, np. halucynacji, urojeń, stanu pobudzenia maniakalnego lub pobudzenia u dzieci i młodzieży u których nie stwierdzono psychozy ani manii. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć związek przyczynowy ze stosowaniem atomoksetyny i rozważyć odstawienie leku. Nie można wykluczyć, że produkt Strattera powoduje zaostrzenie zaburzeń psychotycznych lub maniakalnych.

### Agresywne zachowanie, wrogość i chwiejność emocjonalna

W trakcie badań klinicznych wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) oraz chwiejność emocjonalną obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych produktem Strattera niż w grupie, której podawano placebo. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się agresywne zachowania, wrogość lub chwiejność emocjonalna.

### Możliwe reakcje alergiczne

Chociaż nieczęsto, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypkę, obrzęk naczynioruchowy oraz pokrzywkę.

### Napady drgawek

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania atomoksetyny u pacjentów, u których występowały napady drgawek. Jeżeli u pacjenta wystąpi napad drgawek lub zwiększenie częstości napadów drgawek o nieustalonej przyczynie, należy rozważyć przerwanie stosowania atomoksetyny.

### Wzrost i rozwój

Podczas stosowania atomoksetyny należy kontrolować wzrost i rozwój pacjenta. Należy monitorować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia oraz rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia u tych, którzy niewystarczająco rosną czy zwiększają masę ciała.

Dane kliniczne nie wykazują szkodliwego wpływu na funkcje poznawcze i dojrzewanie płciowe. Jednak dane dotyczące długotrwałego stosowania produktu leczniczego są ograniczone. Z tego powodu należy uważnie obserwować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia.

### Wystąpienie lub nasilenie współistniejących zaburzeń depresyjnych, stanów lękowych i tików

W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z ADHD i współistniejącymi przewlekłymi tikami ruchowymi lub zespołem Tourette'a, nie obserwowano nasilenia tików u pacjentów leczonych atomoksetyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W kontrolowanym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów z ADHD i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, nie obserwowano nasilenia depresji u pacjentów otrzymujących atomoksetynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Nie obserwowano nasilenia stanów lękowych u pacjentów z ADHD ze współistniejącymi stanami lękowymi, otrzymujących atomoksetynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w dwóch kontrolowanych badaniach (jedno przeprowadzono z udziałem dzieci i młodzieży, drugie z udziałem pacjentów dorosłych).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych atomoksetyną rzadko zgłaszano przypadki stanów lękowych i depresji lub obniżonego nastroju oraz bardzo rzadko tiki (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów z ADHD leczonych atomoksetyną na wypadek pojawienia się lub nasilenia objawów lękowych, obniżonego nastroju, depresji lub tików.

### Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:

Produktu STRATTERA nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu w tej grupie wiekowej.

### Inne wskazania

Produkt Strattera nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów dużej depresji i (ani) lęku, gdyż wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych nie

wykazały jakichkolwiek różnic w działaniu w porównaniu z placebo i z tego względu były negatywne.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na atomoksetynę:

IMAO: Atomoksetyny nie należy stosować jednocześnie z IMAO (patrz punkt 4.3).

Inhibitory enzymu CYP2D6 (SSRI - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny np. fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna, terbinafina): U pacjentów przyjmujących te leki, ekspozycja na atomoksetynę może zwiększyć się 6-8 razy, a stężenie maksymalne w stanie równowagi  $C_{ss,max}$  może zwiększyć się około 3-4 razy, ponieważ atomoksetyna jest metabolizowana przez enzym CYP2D6. U pacjentów przyjmujących inhibitory CYP2D6 może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i zmniejszenie docelowej dawki atomoksetyny. U pacjentów, u których po ustaleniu optymalnej dawki atomoksetyny zalecono stosowanie inhibitora enzymu CYP2D6 lub u których przerwano podawanie inhibitora enzymu CYP2D6, należy ponownie ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leku, aby stwierdzić, czy nie potrzebna jest modyfikacja dawki.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i silnych inhibitorów enzymów cytochromu P450, z wyjątkiem CYP2D6, u pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2D6, ponieważ nie wiadomo, czy ryzyko zwiększenia ekspozycji na atomoksetynę w warunkach *in vivo* nie jest istotne klinicznie.

Salbutamol (lub inni agoniści receptora  $\beta_2$ ):

Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących duże dawki salbutamolu (lub innych  $\beta_2$  agonistów) w nebulizacji lub ogólnoustrojowo (doustnie lub dożylnie), ponieważ może ona nasilać wpływ salbutamolu na układ sercowo-naczyniowy.

Istnieją sprzeczne wyniki badań dotyczące tej interakcji. Ogólnoustrojowe podawanie salbutamolu (600  $\mu$ g dożylnie przez 2 godziny) w skojarzeniu z atomoksetyną (60 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) zwiększało szybkość akcji serca i ciśnienie krwi. Efekt ten był najbardziej zaznaczony na początku jednoczesnego stosowania salbutamolu i atomoksetyny, ale stan powracał do punktu wyjściowego po 8 godzinach. Jednakże, w oddzielnym badaniu, w którym wzięły udział zdrowe, dorosłe osoby rasy żółtej, intensywnie metabolizujące atomoksetynę, jednoczesne krótkotrwałe stosowanie atomoksetyny (80 mg raz na dobę przez 5 dni) nie zwiększało wpływu standardowej dawki salbutamolu podawanego w inhalacji (200  $\mu$ g) na ciśnienie krwi oraz szybkość akcji serca. Szybkość akcji serca po kilku inhalacjach salbutamolu (800  $\mu$ g) była podobna zarówno po zastosowaniu atomoksetyny, jak i w przypadku, gdy nie przyjmowano leku.

Należy zwrócić uwagę na monitorowanie szybkości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i salbutamolu (lub innego agonisty receptora  $\beta_2$ ). W razie istotnego zwiększenia szybkości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi może być uzasadniona modyfikacja dawek tych leków.

W przypadku jednoczesnego stosowania atomoksetyny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT (takich jak leki neuroleptyczne, leki przeciwaritmiczne grupy IA i III, moksyflokscyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, cyzapryd), leków powodujących zaburzenie równowagi elektrolitowej (takich jak leki moczopędne z grupy tiazydów) i inhibitorów enzymu CYP2D6, możliwe jest zwiększenie ryzyka wydłużenia odstępu QT.



Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny - SSRI, leki neuroleptyczne, fenotiazyny lub butyrofenon, meflochina, chlorochina, bupropion lub tramadol), (patrz punkt 4.4). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas zaprzestawiania jednoczesnego stosowania benzodiazepin z uwagi na możliwość wystąpienia napadów drgawek po odstawieniu tych leków.

#### Leki przeciwnadciśnieniowe:

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Ze względu na możliwość zwiększania ciśnienia tętniczego krwi, atomoksetyna może zmniejszać skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych lub leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia. Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi, a w razie znaczących jego zmian uzasadnione jest przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami przeciwnadciśnieniowymi.

#### Środki zwiększające ciśnienie krwi:

Z uwagi na możliwość nasilonego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu atomoksetyny i leków zwiększających ciśnienie krwi (takich jak salbutamol). Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi, a w razie znaczących jego zmian uzasadnione jest przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami zwiększającymi ciśnienie krwi.

Leki oddziałujące z noradrenaliną: ze względu na możliwe addycyjne lub synergistyczne działanie farmakologiczne, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania atomoksetyny i leków oddziałujących z noradrenaliną. Należą do nich produkty przeciwdepresyjne, takie jak imipramina, wenlafaksyna i mirtazapina lub leki obkurczające naczynia krwionośne, takie jak pseudoefedryna czy fenylefryna.

Leki wpływające na pH żołądka: leki zwiększające pH żołądka (wodorotlenek magnezu lub wodorotlenek glinu, omeprazol) nie wpływały na dostępność biologiczną atomoksetyny.

Leki silnie wiążące się z białkami osocza: przeprowadzono badania *in vitro* z atomoksetyną i innymi silnie związanymi lekami w stężeniach leczniczych dotyczące wypierania leków. Warfaryna, kwas acetylosalicylowy, fenytoina i diazepam nie wpływały na wiązanie się atomoksetyny z albuminą ludzką. Analogicznie, atomoksetyna nie wpływała na wiązanie się tych związków z albuminą ludzką.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację**

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania atomoksetyny w czasie ciąży.

Ogólnie badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować atomoksetyny w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Atomoksetyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy atomoksetyna przenika do mleka kobiecego. Z powodu braku danych, należy unikać stosowania atomoksetyny u kobiet karmiących piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W porównaniu z placebo, stosowanie atomoksetyny wiązało się z częstszym występowaniem zmęczenia. W porównaniu z placebo jedynie u dzieci stosowanie atomoksetyny wiązało się z częstszym występowaniem senności. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń do czasu, gdy nabiorą dostatecznej pewności, że atomoksetyna nie wpływa na ich sprawność.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Dzieci i młodzież:

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania atomoksetyny były: ból głowy, ból brzucha<sup>1</sup> i zmniejszenie łaknienia. Działania te zgłaszane były przez odpowiednio 19%, 18% i 16% pacjentów, jednak rzadko były one powodem przerwania leczenia (częstość rezygnacji w przypadku bólu głowy wynosi 0,1%, bólu brzucha - 0,2% oraz 0,0% w przypadku zmniejszenia łaknienia). Ból brzucha i zmniejszenie łaknienia zazwyczaj przemijają. W związku ze zmniejszeniem łaknienia u niektórych pacjentów na początku leczenia następuje zmniejszenie masy ciała (średnio o około 0,5 kg). Wpływ ten był najsilniejszy w przypadku stosowania największych dawek. Po początkowym zmniejszeniu masy ciała, u pacjentów leczonych atomoksetyną podczas długotrwałej terapii występował średni przyrost masy ciała. Tempo wzrostu (masa ciała i wzrost) po 2 latach leczenia jest zbliżone do normy (Patrz punkt 4.4.).

Nudności, wymioty i senność<sup>2</sup> mogą wystąpić odpowiednio u 10% do 11% pacjentów, głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Jednakże zdarzenia te są zwykle łagodne lub umiarkowane, przemijające i nie powodują znacznej liczby przerwania leczenia (częstość rezygnacji  $\leq 0,5\%$ ).

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem zarówno dzieci jak i dorosłych, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę wystąpiło przyspieszenie tętna oraz zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. (patrz punkt 4.4.).

Ze względu na wpływ atomoksetyny na układ noradrenergiczny, u pacjentów przyjmujących produkt zgłaszano niedociśnienie ortostatyczne (0,2%) oraz omdlenia (0,8%). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie w przypadku występowania wszystkich chorób, które mogą predysponować pacjentów do niedociśnienia.

Poniższą tabelę działań niepożądanych opracowano na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz badań laboratoryjnych wykonanych w czasie badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży oraz na podstawie spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dzieci lub młodzieży i dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

##### Tabela: działania niepożądane

Ocena częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), dane dotyczące spontanicznych zgłoszeń (częstość nie jest znana - nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	zmniejszenie łaknienia	anoreksja (utrata łaknienia)		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		drażliwość, wahania nastroju, bezsenność <sup>3</sup>	zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna**, wczesne budzenie się	psychoza (w tym halucynacje)**, pobudzenie**, depresja i obniżony nastrój**, lęk, tiki
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy, senność <sup>2</sup>	zawroty głowy	omdlenie, drżenie, migrena	napad drgawek***, parestezje, niedoczulica**
<b>Zaburzenia oka</b>			rozszerzenie źrenic	
<b>Zaburzenia serca</b>			kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy	wydłużenie odstępu QT***
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				zespół Raynauda
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha <sup>1</sup> , wymioty, nudności	zaparcie, niestrawność		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				nieprawidłowe/po podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi**
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		zapalenie skóry, wysypka	świąd, nadmierne pocenie się, reakcje alergiczne	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu*
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				priapizm, ból narządów płciowych u mężczyzn
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zmęczenie letarg	osłabienie	
<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi <sup>4</sup> , zwiększenie tętna <sup>4</sup>	zmniejszenie masy ciała,		

<sup>1</sup> w tym ból w górnej części brzucha oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej.

<sup>2</sup> w tym uspokojenie polekowe.

<sup>3</sup> w tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania i kontynuowania snu.

<sup>4</sup> wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych

\* zgłoszenia spontaniczne, dla których nie można dokładnie określić częstości występowania

\*\* patrz punkt 4.4

\*\*\* patrz punkt 4.4 i 4.5.

#### Pacjenci ze słabo metabolizującym CYP2D6

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2D6 oraz występowały z istotnie statystycznie większą częstością u pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2D6 w porównaniu z pacjentami z intensywnie metabolizującym CYP2D6 i wynosiły odpowiednio: zmniejszenie łaknienia (24,1%, 17,0%); bezsenność ogółem (w tym bezsenność, bezsenność dotycząca kontynuowania i zapoczątkowania snu; 14,9%, 9,7%); depresja ogółem (w tym depresja, epizody dużej depresji, objawy depresyjne, nastroj depresyjny i zaburzenia nastroju; 6,5%, 4,1%); zmniejszenie masy ciała (7,3%, 4,4%); zaparcie (6,8%, 4,3%); drżenie (4,5%, 0,9%); uspokojenie polekowe (3,9%, 2,1%); starcie naskórka (3,9%, 1,7%); moczzenie mimowolne (3% 1,2%); zapalenie spojówek (2,5%, 1,2%); omdlenie (2,5%, 0,7%); wczesne budzenie się (2,3%, 0,8%); rozszerzenie źrenic (2,0%, 0,6%). Działania niepożądane, które nie spełniły powyższych kryteriów, lecz są istotne: zaburzenia lękowe uogólnione (0,8% u pacjentów z intensywnie metabolizującym CYP2D6, 0,1% u pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2D6). Dodatkowo, w badaniach klinicznych trwających do dziesięciu tygodni, zmniejszenie masy ciała było bardziej wyraźne u pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2D6 (średnia 0,6 kg u pacjentów z intensywnie metabolizującym CYP2D6 i 1,1 kg u pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2D6 ).

### Dorośli:

U dorosłych najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i bezsenność. Zgłoszenia o zatrzymaniu moczu lub uczuciu parcia na pęcherz należy uważać za potencjalnie związane z przyjmowaniem atomoksetyny. Nie obserwowano żadnych poważnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem podczas leczenia krótko- i długotrwałego.

Poniższa tabela działań niepożądanych została przygotowana na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w czasie badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów i spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dzieci lub młodzieży i dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela: działania niepożądane

Ocena częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), dane dotyczące spontanicznych zgłoszeń (częstość nieznana - nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	zmniejszenie łaknienia			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	bezsenna <sup>2</sup>	zmniejszenie libido, zaburzenia snu	wczesne budzenie się	zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna**, psychoza (w tym halucynacje)**, pobudzenie**, depresja, obniżenie nastroju, **, lęk, tiki**
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		zawroty głowy, zatokowy ból głowy, parestezja, drżenie	Omdlenie, migrena	napady drgawek***, niedoczulica,
<b>Zaburzenia serca</b>		kołatanie serca, częstoskurcz		wydłużenie odstępu QT ***
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		uderzenia gorąca	uczucie zimna w kończynach	zespół Raynauda
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	suchość w jamie ustnej, nudności	ból brzucha <sup>1</sup> , zaparcie, niestrawność, wzdęcie z oddawaniem wiatrów		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				nieprawidłowe/po podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu*
				stężenie bilirubiny we krwi **
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka	reakcje alergiczne	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		bolesne lub trudne oddawanie moczu, uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		bolesne miesiączkowanie, zaburzenia wytrysku, zaburzenie erekcji, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia orgazmu, zapalenie gruczołu krokowego, ból narządów płciowych u mężczyzn	brak wytrysku	priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zmęczenie, letarg, dreszcze		
<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi <sup>3</sup> , zwiększenie tętna	zmniejszenie masy ciała		

<sup>1</sup> w tym ból w górnej części brzucha, oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej.

<sup>2</sup> w tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania i kontynuowania snu.

<sup>3</sup> wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych

\* zgłoszenia spontaniczne, dla których nie można dokładnie określić częstości występowania

\*\* patrz punkt 4.4

\*\*\* patrz punkt 4.4 i 4.5.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe:

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania atomoksetyny. Przypadki te nie zakończyły się zgonem. Najczęstszymi objawami towarzyszącymi ostremu i przewlekłemu przedawkowaniu były: objawy żołądkowo-jelitowe, senność, zawroty głowy, drżenie i nietypowe zachowanie. Zgłaszano również pobudzenie i nadmierną aktywność. Obserwowano też objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o łagodnym lub umiarkowanym pobudzeniu układu współczulnego (np. tachykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie źrenic, suchość w jamie ustnej). Zgłaszano także świąd i wysypkę. Większość objawów miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W niektórych przypadkach przedawkowania atomoksetyny, zgłaszano napady drgawek i bardzo rzadko wydłużenie odstępu QT. Zgłaszano również przypadki ostrego jednoczesnego przedawkowania atomoksetyny i przynajmniej jednego innego leku, zakończone zgonem pacjenta.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania atomoksetyny. Podczas badań klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania zakończonych zgonem pacjenta.

### Postępowanie w razie przedawkowania:

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W okresie 1 godziny po przyjęciu leku przez pacjenta można ograniczyć wchłanianie, stosując węgiel aktywowany. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Pacjent powinien znajdować się pod obserwacją przez co najmniej 6 godzin. Atomoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, że przy przedawkowaniu dializa będzie skuteczna.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ośrodkowo działające sympatykomimetyki;  
kod ATC: N06BA09.

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego nośnika noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa ona nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych nośników neuroprzekaźników, czy receptorów neuroprzekaźników. Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-desmetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna ma takie samo działanie jak atomoksetyna jako inhibitor nośnika noradrenaliny, lecz w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną hamującą aktywność wobec nośnika serotoniny. Jednakże, wpływ na ten nośnik jest prawdopodobnie minimalny, ponieważ w większości 4-hydroksyatomoksetyna jest dalej metabolizowana i jej stężenie w osoczu jest znacznie mniejsze (odpowiada 1% stężenia atomoksetyny u osób z intensywnie metabolizującym CYP2D6 i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób ze słabo metabolizującym CYP2D6). N-desmetyloatomoksetyna ma znacznie mniejszą aktywność farmakologiczną niż atomoksetyna. W stanie równowagi występuje ona w osoczu w mniejszych stężeniach u osób intensywnie metabolizujących oraz w stężeniach porównywalnych do leku macierzystego u osób słabo metabolizujących.



Atomoksetyna nie jest środkiem psychostymulującym ani pochodną amfetaminy. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, dotyczącym możliwości nadużywania leku u dorosłych, porównującym działanie atomoksetyny i placebo, atomoksetyna nie była związana z wzorcem odpowiedzi, który sugerowałby właściwości stymulujące lub euforyzujące.

Produkt STRATTERA oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 5000 dzieci i młodzieży z ADHD. Skuteczność produktu STRATTERA w leczeniu ADHD określono wstępnie w sześciu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwających od sześciu do dziewięciu tygodni. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ADHD oceniano poprzez porównanie średniej zmiany od punktu wyjściowego do końcowego dla pacjentów przyjmujących produkt STRATTERA i pacjentów przyjmujących placebo. W każdym z tych sześciu badań, atomoksetyna była istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo pod względem łagodzenia objawów ADHD.

Ponadto, wykazano skuteczność atomoksetyny w leczeniu podtrzymującym w rocznym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem ponad 400 pacjentów, prowadzonym głównie w Europie (około 3 miesiące leczenia – badanie otwarte, następnie 9 miesięcy leczenia podtrzymującego kontrolowanego placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby). Nawrót choroby po roku wystąpił u 18,7% i 31,4% pacjentów (odpowiednio atomoksetyna i placebo). Po roku leczenia atomoksetyną, u pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie atomoksetyny przez 6 kolejnych miesięcy rzadziej obserwowano nawrót lub częściowy nawrót objawów w porównaniu z pacjentami, którzy przerywali przyjmowanie aktywnego leku i otrzymywali placebo (odpowiednio 2% i 12%). U dzieci i młodzieży należy wykonywać okresową ocenę korzyści leczenia podczas długotrwałej terapii.

Produkt STRATTERA był skuteczny zarówno w pojedynczej dawce dobowej oraz w dawce podzielonej podawanej rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Produkt STRATTERA podawany raz na dobę wywoływał istotnie statystycznie większą redukcję objawów ADHD w porównaniu z placebo, zgodnie z oceną nauczycieli i rodziców.

536 dorosłych pacjentów z ADHD włączono do 2 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo, trwających 10 tygodni.

Pacjenci otrzymywali produkt STRATTERA dwa razy na dobę w dawkach dobranych zgodnie z odpowiedzią kliniczną w zakresie od 60 do 120 mg/dobę. Średnia dawka końcowa produktu STRATTERA w obu badaniach wynosiła około 95 mg/dobę. W obu badaniach objawy ADHD uległy istotnej statystycznie poprawie po przyjęciu produktu STRATTERA, zgodnie z pomiarem objawów ADHD w skali CAARS (ang. Conners Adult ADHD Rating Scale Screening Version). U dorosłych poprawa objawów była mniejsza niż u dzieci. Nie wykazano utrzymywania się skuteczności u osób dorosłych podczas długoterminowego leczenia.

#### Badania z aktywnym komparatorem

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, 6-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, oceniającym czy atomoksetyna nie jest mniej skuteczna w porównaniu do standardowej terapii metylofenidatem o przedłużonym uwalnianiu, stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi dla komparatora w porównaniu z atomoksetyną. Odsetek pacjentów, u których zgodnie z przyjętą klasyfikacją uzyskano odpowiedź wynosił 23,5% (w grupie placebo), 44,6% (w grupie stosującej atomoksetynę) i 56,4% (w grupie stosującej metylofenidat). Wykazano statystyczną przewagę atomoksetyny i komparatora nad placebo, oraz statystyczną przewagę metylofenidatu nad atomoksetyną ( $p=0,016$ ). Jednak w badaniu tym wykluczono pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź po zastosowaniu leków stymulujących.

Dokładna analiza odstępu QT/QTc przeprowadzona u zdrowych dorosłych osób ze słabo metabolizującym enzymem CYP2D6 przyjmujących atomoksetynę w dawkach do 60 mg dwa razy na dobę wykazała, że po osiągnięciu przewidywanego maksymalnego stężenia, wpływ atomoksetyny na długość odstępu QTc nie różnił się znacząco od placebo. Po osiągnięciu zwiększonego stężenia atomoksetyny zaobserwowano niewielkie wydłużenie odstępu QTc.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci i młodzieży jest podobna jak u dorosłych. Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 roku lat nie została zbadana.

**Wchłanianie:** Atomoksetyna jest szybko i niemal całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym i osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) po około 1 lub 2 godzinach po podaniu leku. Bezwzględna dostępność biologiczna atomoksetyny po podaniu doustnym wynosiła od 63% do 94%, w zależności od zmienności osobniczej w umiarkowanym metabolizmie pierwszego przejścia. Atomoksetyna może być podawana niezależnie od posiłków.

**Dystrybucja:** Atomoksetyna jest dystrybuowana w całym organizmie oraz w znacznym stopniu (98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminą.

**Metabolizm:** Atomoksetyna ulega biotransformacji głównie za pośrednictwem ścieżki enzymatycznej cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby, u których aktywność tej ścieżki enzymatycznej jest zmniejszona (osoby słabo metabolizujące), stanowią około 7% populacji rasy kaukaskiej. U tych osób stężenie atomoksetyny w osoczu jest większe niż u osób, u których ścieżka enzymatyczna wykazuje prawidłową aktywność (osoby intensywnie metabolizujące). U osób słabo metabolizujących pole pod krzywą AUC atomoksetyny jest około 10 razy większe, a stężenie maksymalne w stanie równowagi ( $C_{ss, max}$ ) około 5 razy większe niż u osób intensywnie metabolizujących. Głównym metabolitem oksydacyjnym jest 4-hydroksyatomoksetyna, która ulega szybkiej glukuronizacji. 4-hydroksyatomoksetyna wykazuje taką samą moc jak atomoksetyna, lecz występuje w osoczu w znacznie mniejszych stężeniach. Pomimo, że 4-hydroksyatomoksetyna powstaje głównie w wyniku aktywności enzymów CYP2D6, u osób, u których enzymy CYP2D6 są nieaktywne, 4-hydroksyatomoksetyna może powstawać w wyniku aktywności innych enzymów cytochromu P450, lecz w wolniejszym tempie. W dawkach leczniczych atomoksetyna nie działa hamująco ani pobudzająco na CYP2D6.

**Enzymy cytochromu P450:** atomoksetyna nie powoduje istotnego klinicznie hamowania ani indukcji enzymów cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 i CYP2C9.

**Eliminacja:** Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atomoksetyny po podaniu doustnym wynosi 3,6 godziny u osób intensywnie metabolizujących oraz 21 godzin u osób słabo metabolizujących. Atomoksetyna jest wydalana głównie w postaci *O*-glukuronianu 4-hydroksyatomoksetyny, przede wszystkim w moczu.

**Liniowość/nieliniowość:** farmakokinetyka atomoksetyny jest liniowa w zakresie dawek badanych zarówno u osób intensywnie, jak i słabo metabolizujących.

### Populacje szczególne

Zaburzenie czynności wątroby powoduje zmniejszenie klirensu atomoksetyny, zwiększenie ekspozycji na atomoksetynę [dwukrotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby i czterokrotne zwiększenie AUC w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby] oraz wydłużenie okresu półtrwania leku macierzystego w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych o tym samym genotypie, który warunkuje intensywną aktywność enzymu CYP2D6. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) należy dostosować dawkę początkową i dawkę docelową leku (patrz punkt 4.2).

Średnie stężenie atomoksetyny w osoczu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek było na ogół większe niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, na co wskazuje zwiększenie wartości  $C_{max}$  (różnica 7%) i  $AUC_{0-\infty}$  (różnica około 65%). Różnice pomiędzy tymi dwiema grupami skorygowane pod względem masy ciała uległy zmniejszeniu. Farmakokinetyka atomoksetyny i jej metabolitów u osób z krańcową niewydolnością nerek wykazała, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne bezpieczeństwa, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności czy rozmnażania i rozwoju.

Ze względu na zmniejszenie dawki spowodowane odpowiedzią kliniczną (lub nasiloną odpowiedzią farmakologiczną) zwierząt na lek oraz różnice w metabolizmie u różnych gatunków, maksymalne tolerowane dawki leku stosowane u zwierząt w badaniach nieklinicznych, powodowały zbliżoną lub nieznacznie większą ekspozycję na atomoksetynę jak u osób ze słabo metabolizującym CYP2D6 stosujących lek w maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

Przeprowadzono badanie na młodych szczurach w celu określenia wpływu atomoksetyny na wzrost oraz rozwój neurobehawioralny i płciowy. Zaobserwowano nieznaczne opóźnienia w rozwoju drożności pochwy (wszystkie dawki) oraz oddzielania się napletka (dawki  $\geq 10$  mg/kg mc. na dobę), a także nieznaczne zmniejszenie masy najądrza i liczby plemników (dawki  $\geq 10$  mg/kg mc. na dobę). Nie odnotowano jednak żadnego wpływu na płodność ani zdolność do rozmnażania się. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

Ciężarnym królikom podawano atomoksetynę przez zgłębnik w dawkach do 100 mg/kg na dobę przez cały okres organogenezy. W przypadku stosowania tej dawki, w jednym z trzech badań zaobserwowano zmniejszenie liczby żywych płodów, wzrost wczesnej resorpcji, nieznaczne zwiększenie częstości występowania atypowego pochodzenia tętnicy szyjnej oraz braku tętnicy podobojczykowej. Działania te zaobserwowano po stosowaniu dawek wywołujących nieznaczną toksyczność wobec matki. Występowanie tych działań znajduje się w granicach dotychczas odnotowanych wartości kontrolnych. Dawka, która nie wywoływała tych działań, wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę. Pole pod krzywą (AUC) niezwiązanej atomoksetyny u królików, którym podawano lek w dawce 100 mg/kg mc. na dobę było odpowiednio około 3,3 razy większe (osobnicy z intensywnie metabolizującym CYP2D6) oraz 0,4 razy większe (osobnicy ze słabo metabolizującym CYP2D6) niż u ludzi, u których stosowano maksymalną dawkę dobową 1,4 mg/kg mc. na dobę. Wyniki jednego z trzech badań przeprowadzonych na królikach nie są jednoznaczne i ich znaczenie dla człowieka nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia żelowana (kukurydziana)  
Dimetykon

Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna

Barwniki wieczka kapsułki:

10 mg: tytanu dwutlenek E171

18 mg: żelaza tlenek żółty E172

25 mg, 40 mg i 60 mg: FD&C Blue 2 (indygotyna) E132 i tytanu dwutlenek E 171

80 mg i 100 mg: żelaza tlenek żółty E172, żelaza tlenek czerwony E172, tytanu dwutlenek E171

Barwniki korpusu kapsułki:

60 mg: żelaza tlenek żółty E172

10 mg, 18 mg , 25 mg i 80 mg: tytanu dwutlenek E 171

40 mg: FD&C Blue 2 (indygotyna) E132 i tytanu dwutlenek E 171

100 mg: żelaza tlenek żółty E172, żelaza tlenek czerwony E172, tytanu dwutlenek E171

Jadalny czarny tusz SW-9008 (zawierający szelak i żelaza tlenek czarny E172) lub jadalny czarny tusz SW-9010 (zawierający szelak i żelaza tlenek czarny E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE) i polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE), pokryte folią aluminiową.

Dostępne wielkości opakowań po 7, 14, 28 i 56 kapsułek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Nie należy otwierać kapsułek. Atomoksetyna ma właściwości drażniące oczy. Jeżeli zawartość kapsułki dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je wodą i zasięgnąć porady lekarskiej. Należy również niezwłocznie umyć dłonie i inne potencjalnie skażone powierzchnie.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Eli Lilly and Company Limited  
Lilly House,  
Priestley Road, Basingstoke,  
Hampshire RG24 9NL  
Wielka Brytania

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STRATTERA 10 mg kapsułki twarde: 12043  
STRATTERA 18 mg kapsułki twarde: 12044  
STRATTERA 25 mg kapsułki twarde: 12045  
STRATTERA 40 mg kapsułki twarde: 12046  
STRATTERA 60 mg kapsułki twarde: 12047  
STRATTERA 80 mg kapsułki twarde: 14760  
STRATTERA 100 mg kapsułki twarde: 14759

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

STRATTERA 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, i 60 mg 19.01.2006 r., 02.02.2010 r.  
STRATTERA 80 mg i 100 mg 25.07.2008 r., 02.02.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2011