CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atomoxetinum Amarox, 10 mg, kapsułki, twarde
Atomoxetinum Amarox, 18 mg, kapsułki, twarde
Atomoxetinum Amarox, 25 mg, kapsułki, twarde
Atomoxetinum Amarox, 40 mg, kapsułki, twarde
Atomoxetinum Amarox, 60 mg, kapsułki, twarde
Atomoxetinum Amarox, 80 mg, kapsułki, twarde
Atomoxetinum Amarox, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 10 mg atomoksetyny.
Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 18 mg atomoksetyny.
Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg atomoksetyny.
Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 40 mg atomoksetyny.
Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 60 mg atomoksetyny.
Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 80 mg atomoksetyny.
Każda kapsułka, twarda, zawiera atomoksetyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg atomoksetyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Atomoxetinum Amarox, 10 mg, kapsułki, twarde
Białe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „5”, z nadrukiem „I” na wieczku i „105” na korpusie, wypełnione białym lub białawym granulowanym proszkiem.

Atomoxetinum Amarox, 18 mg, kapsułki, twarde
Żółto-białe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „4”, z nadrukiem „I” na wieczku i „106” na korpusie, wypełnione białym lub białawym granulowanym proszkiem.

Atomoxetinum Amarox, 25 mg, kapsułki, twarde
Niebiesko-białe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „3”, z nadrukiem „I” na wieczku i „107” na korpusie, wypełnione białym lub białawym granulowanym proszkiem.

Atomoxetinum Amarox, 40 mg, kapsułki, twarde
Niebieskie, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „2”, z nadrukiem „I” na wieczku i „108” na korpusie, wypełnione białym lub białawym granulowanym proszkiem.

Atomoxetinum Amarox, 60 mg, kapsułki, twarde
Niebiesko-żółte, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „2”, z nadrukiem „I” na wieczku i „109” na korpusie, wypełnione białym lub białawym granulowanym proszkiem.

Atomoxetinum Amarox, 80 mg, kapsułki, twarde
Brązowo-białe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „2”, z nadrukiem „I” na wieczku i „110” na korpusie, wypełnione białym lub białawym, granulowanym proszkiem.

Atomoxetinum Amarox, 100 mg, kapsułki, twarde
Brązowe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki, twarde, w rozmiarze „1”, z nadrukiem „I” na wieczku i „111” na korpusie, wypełnione białym lub białawym granulowanym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Atomoxetinum Amarox jest wskazany w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży i u osób dorosłych jako element kompleksowego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD, takiego jak pediatra, psychiatra dzieci i młodzieży lub psychiatra. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją Podręcznika diagnostycznego i statystycznego zaburzeń psychicznych (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* DSM) lub wytycznymi zawartymi w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ang. International Classification of Disease, ICD).

U osób dorosłych należy potwierdzić obecność objawów ADHD, które występowały już w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez osobę trzecią, a produkt leczniczy Atomoxetinum Amarox nie powinien być stosowany, gdy weryfikacja objawów ADHD w dzieciństwie jest niepewna. Rozpoznanie nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu obecności jednego lub więcej objawów ADHD. Na podstawie oceny klinicznej pacjent powinien wykazywać ADHD o nasileniu co najmniej umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej środowiskach [na przykład funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i (lub) w pracy] wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego:
Pełen program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne. Celem programu jest stabilizacja pacjentów z zespołem zachowań, które mogą obejmować objawy takie jak: długotrwale utrzymujące się trudności w dłuższym skupieniu uwagi, rozpraszanie 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 pacjentów z tym zespołem. Decyzję o zastosowaniu produktu należy podjąć po szczegółowej ocenie ciężkości objawów i zaburzeń w stosunku do wieku pacjenta i utrzymywania się objawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy Atomoxetinum Amarox można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów, u których nie nastąpi odpowiednia odpowiedź kliniczna (dotycząca tolerancji produktu leczniczego [np. nudności lub senność] lub nieskuteczności) podczas przyjmowania produktu leczniczego Atomoxetinum Amarox w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych: rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem.

Dzieci i młodzież:

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

Stosowanie produktu leczniczego Atomoxetinum Amarox należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 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 leczniczego Atomoxetinum Amarox należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 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. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobowa wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dorośli:
Stosowanie produktu leczniczego Atomoxetinum Amarox należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dobowa dawka podtrzymująca wynosi od 80 mg do 100 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobowa wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dodatkowe informacje o bezpiecznym stosowaniu produktu leczniczego:

Badania kontrolne przed rozpoczęciem leczenia:
Przed przepisaniem produktu leczniczego konieczne jest zebranie odpowiedniego wywiadu lekarskiego i przeprowadzenie oceny wyjściowej stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta obejmującej pomiar ciśnienia krwi i tętna (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ciągła kontrola:
Należy regularnie kontrolować wydolność układu krążenia przez pomiar oraz zapis ciśnienia krwi i tętna po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy. W przypadku dzieci i młodzieży zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku osób dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia:
Podczas programu badań nie opisano wyraźnych objawów odstawienia produktu leczniczego. Jeśli wystąpią istotne działania niepożądane, można natychmiast przerwać stosowanie atomoksetyny. W innych przypadkach można stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego w odpowiednim czasie.

Czas leczenia produktem leczniczym Atomoxetinum Amarox nie musi być nieograniczony. Należy ponownie przeprowadzić ocenę konieczności dalszego leczenia po upływie 1 roku, zwłaszcza gdy u pacjenta uzyskano trwałą i zadowalającą odpowiedź.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby: u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) początkowe i docelowe dawki należy zmniejszyć 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 stosownej 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. Dlatego produkt leczniczy Atomoxetinum Amarox może być stosowny u pacjentów z ADHD oraz schyłkową chorobą nerek lub niewydolnością nerek o mniejszym nasileniu, zgodnie z ogólnie zalecanym schematem dawkowania. Atomoksetyna może zwiększyć nadciśnienie tętnicze u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

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

Osoby w podeszłym wieku: nie prowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania atomoksetyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci w wieku poniżej sześciu lat: nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Atomoxetinum Amarox u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Z tego powodu nie należy stosować produktu leczniczego Atomoxetinum Amarox u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie doustne. Produkt leczniczy Atomoxetinum Amarox można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (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 przesączania, 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 (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania - Wpływ na układ 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – Wpływ na układ krążenia).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy
Zgłaszano przypadki występowania zespołu serotoninowego po zastosowaniu atomoksetyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym [np. inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), innymi lekami należącymi do grupy SNRI, tryptanami, opioidami i trójpierścieniowymi i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi]. Jeśli stosowanie atomoksetyny jednocześnie z produktem leczniczym o działaniu serotoninergicznym jest uzasadnione, ważne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego. Objawy te mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia nerwowomięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.
Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Zachowania samobójcze
U pacjentów leczonych atomoksetyną zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą 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. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, u osób dorosłych nie stwierdzono różnic w częstości występowania zachowań samobójczych w grupie pacjentów leczonych atomoksetyną i grupie otrzymującej placebo. 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
U pacjentów z wadami serca, którzy stosowali atomoksetynę w zalecanych dawkach, zgłaszano przypadki nagłej śmierci. Niektóre poważne wady serca same w sobie zwiększają ryzyko nagłej śmierci, dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi wadami serca atomoksetynę wolno stosować tylko z zachowaniem ostrożności i po konsultacji z kardiologiem.

Wpływ na układ krążenia
Atomoksetyna może mieć wpływ na tętno i ciśnienie tętnicze krwi.

U większości pacjentów przyjmujących atomoksetynę występuje niewielkie przyspieszenie tętna (średnio < 10 uderzeń/minutę) i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi (średnio < 5 mmHg) (patrz punkt 4.8).

Jednakże, zbiorcze dane z kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia ADHD pokazują, że u około 8-12% dzieci i młodzieży, oraz 6-10% osób dorosłych występują bardziej wyraźne zmiany tętna (o 20 uderzeń/minutę lub więcej) i ciśnienia krwi (o 15-20 mmHg lub więcej). Analiza wyników z tych badań klinicznych wykazała, że u około 15-26% dzieci i młodzieży oraz 27-32% osób dorosłych, u których podczas leczenia atomoksetyną stwierdzono takie zmiany ciśnienia krwi i tętna, wzrosty te utrzymywały się lub nasilały. Długotrwale utrzymujące się zmiany ciśnienia krwi może potencjalnie prowadzić do klinicznych następstw, takich jak przerost mięśnia sercowego.

W wyniku tych ustaleń u pacjentów, u których rozważane jest leczenie atomoksetyną, należy przeprowadzić szczegółowy wywiad i wykonać badanie fizykalne w celu oceny pod kątem ewentualnej choroby serca. W przypadku, gdy wstępne wyniki wskazują na taką chorobę lub jej przebieg, pacjenci powinni zostać poddani dalszej specjalistycznej ocenie kardiologicznej.

Zaleca się wykonywanie pomiaru oraz zapisu tętna i ciśnienia krwi 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. W przypadku dzieci i młodzieży zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku osób dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienian tętniczego.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania - 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 krwi lub tętna, takich jak pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, częstoskurczem, chorobą układu krążenia lub naczyń mózgowych.

Pacjenci, u których podczas leczenia atomoksetyną wystąpią objawy takie jak kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, omdlenie o niewyjaśnionej przyczynie, duszność lub inne objawy choroby 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 tętniczego 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 krwi) po rozpoczęciu stosowania atomoksetyny powinni być badani w czasie każdej wizyty lekarskiej w kierunku występowania objawów neurologicznych.

Wpływ na czynność 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 atomoksetyny. Nie należy ponownie rozpoczynać tego leczenia.

Objawy psychotyczne i maniakalne
Objawy psychotyczne lub maniakalne wymagające natychmiastowego leczenia, np. halucynacje, urojenia, mania lub pobudzenie, mogą być spowodowane przez atomoksetynę w standardowych dawkach u pacjentów bez wcześniejszej historii choroby psychotycznej lub manii. W przypadku wystąpienia takich objawów, należy rozważyć możliwą rolę przyczynową atomoksetyny i przerwanie leczenia. Nie można wykluczyć, że atomoksetyna spowoduje zaostrzenie istniejących wcześniej objawów psychotycznych lub maniakalnych.

Agresywne zachowanie, wrogość lub chwiejność emocjonalna
Wrogość (głównie agresja, zachowania opozycyjne i gniew) obserwowano częściej w badaniach klinicznych u dzieci, młodzieży i osób dorosłych leczonych atomoksetyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach klinicznych u dzieci leczonych atomoksetyną częściej obserwowano chwiejność emocjonalną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia lub nasilenia zachowań agresywnych, wrogości lub chwiejności emocjonalnej.
Zgłaszano ciężkie przypadki u leczonych dzieci i młodzieży, w tym zgłoszenia napaści fizycznej lub zachowań zagrażających życiu oraz myśli o wyrządzeniu krzywdy innym. Rodziny i opiekunowie dzieci i młodzieży leczonej atomoksetyną powinni zostać poinstruowani, aby natychmiast powiadomić lekarza w przypadku zauważenia istotnych zmian nastroju lub wzorców zachowań, szczególnie po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki. Lekarze powinni ocenić potrzebę dostosowania dawki lub przerwania leczenia u pacjentów, u których występują zmiany w zachowaniu.

Możliwe reakcje alergiczne

Chociaż niezbyt często, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę zgłaszano występowanie reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych, wysypki, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki.

Napady drgawek
Napady drgawkowe stanowią potencjalne ryzyko związane z atomoksetyną. Atomoksetynę należy wprowadzać ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Należy rozważyć przerwanie stosowania atomoksetyny u każdego pacjenta, u którego wystąpi napad drgawkowy lub jeśli wystąpi wzrost częstości napadów drgawkowych, którego przyczyny nie zidentyfikowano.

Wzrost i rozwój
Podczas stosowania atomoksetyny u dzieci i młodzieży należy kontrolować wzrost i rozwój pacjenta. Należy monitorować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia oraz rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego lub przerwanie leczenia u tych dzieci i młodzieży, 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, pacjenci leczeni atomoksetyną nie doświadczyli pogorszenia tików w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W kontrolowanym badaniu z udziałem młodzieży z ADHD i współistniejącym ciężkim zaburzeniem depresyjnym, pacjenci leczeni atomoksetyną nie doświadczyli pogorszenia depresji 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 leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki występowania lęku i depresji lub obniżonego nastroju, a także bardzo rzadko tików, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę (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 leczniczego Atomoxetinum Amarox nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Inne wskazania do stosowania
Atomoksetyna nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dużych epizodów depresyjnych i (lub) lęku, gdyż wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych w tych wskazaniach ale bez ADHD, nie wykazały jakichkolwiek różnic w działaniu w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotoninergiczne
Należy zachować ostrożność podczas stosowania atomoksetyny w skojarzeniu z serotoninergicznymi produktami leczniczymi, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), opioidami takimi jak tramadol oraz z czteropierścieniowymi lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego, który jest stanem mogącym zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych leków na atomoksetynę

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

Inhibitory 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 $C_{ss,max}$ może zwiększyć się około 3-4 razy, ponieważ atomoksetyna jest metabolizowana przez szlak 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 produktu leczniczego, aby stwierdzić, czy nie potrzebna jest modyfikacja dawki.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i silnych inhibitorów enzymów cytochromu P450 innych niż CYP2D6 u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem 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, ponieważ może ona nasilać wpływ salbutamolu na układ sercowo-naczyniowy.

Stwierdzono sprzeczne wyniki dotyczące tej interakcji. Ogólnoustrojowe podawanie salbutamolu (600 µg dożylnie przez 2 godziny) w skojarzeniu z atomoksetyną (60 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) powodowało wzrost częstości akcji serca i ciśnienia krwi. Efekt ten był najbardziej wyraźny po początkowym jednoczesnym podaniu salbutamolu i atomoksetyny, ale powrócił do wartości wyjściowych po 8 godzinach. Jednakże w oddzielnym badaniu, w którym udział wzięli zdrowi dorośli pochodzenia azjatyckiego intensywnie metabolizujący atomoksetynę, wpływ standardowej dawki wziewnej salbutamolu (200 µg) na ciśnienie krwi i częstość akcji serca nie był zwiększony przez krótkotrwałe jednoczesne podawanie atomoksetyny (80 mg raz na dobę przez 5 dni). Podobnie, częstość akcji serca po wielokrotnych inhalacjach salbutamolu (800 µg) nie różniła się w obecności lub nieobecności atomoksetyny. Należy zwracać uwagę na monitorowanie częstości akcji serca i ciśnienia krwi, a w przypadku znacznego zwiększenia częstości akcji serca i ciśnienia krwi podczas jednoczesnego stosowania tych leków, uzasadnione może być dostosowanie dawkowania zarówno atomoksetyny, jak i salbutamolu (lub innych agonistów beta2).

W przypadku jednoczesnego stosowania atomoksetyny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT (takich jak leki neuroleptyczne, leki przeciwarytmiczne grupy IA i III, moksyfloksacyna, 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.

Napady drgawkowe stanowią potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem atomoksetyny. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków obniżających próg drgawkowy (takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub SSRI, neuroleptyki, fenotiazyny lub butyrofenon, meflochina, chlorochina, bupropion lub tramadol) (patrz punkt 4.4). Ponadto zaleca się ostrożność podczas przerywania jednoczesnego leczenia benzodiazepinami ze względu na ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia.

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

przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami przwciwnadciśnieniowymi.

Leki zwiększające ciśnienie krwi
Z uwagi na możliwość nasilonego wpływu na ciśnienie krwi, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania 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 addytywne 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 wiązanymi lekami w stężeniach leczniczych dotyczące wypierania leków. Warfaryna, kwas acetylosalicylowy, fenytoina i diazepam nie wpływały na wiązanie się atomoksetyny z albuminą ludzką. Podobnie, atomoksetyna nie wpływała na wiązanie się tych związków z albuminą ludzką.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża
Badania na zwierzętach nie wykazywały na ogół bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu/noworodka, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dane kliniczne dotyczące stosowania atomoksetyny w czasie ciąży są ograniczone. Dane te nie są wystarczające, aby wykazać związek lub jego brak pomiędzy stosowaniem atomoksetyny i występowaniem działań niepożądanych w czasie ciąży i (lub) karmienia piersią. Nie należy stosować atomoksetyny w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią
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 podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Dane dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn są ograniczone. Atomoksetyna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W porównaniu z placebo, stosowanie atomoksetyny wiązało się z częstszym występowaniem zmęczenia, senności i zawrotów głowy u dzieci i młodzieży oraz u osób dorosłych. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania niebezpiecznych urządzeń do czasu, gdy nabiorą dostatecznej pewności, że atomoksetyna nie wpływa na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

Dzieci i młodzież:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania atomoksetyny były: ból głowy, ból brzucha[1] 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%, w przypadku 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 opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu. Po początkowym zmniejszeniu przyrostu masy ciała i wzrostu, w trakcie długotrwałej terapii pacjenci leczeni atomoksetyną osiągali zwykle średnią masę ciała i wzrost przewidywany względem wartości wyjściowych w badanej grupie.

Nudności, wymioty i senność[2] mogą wystąpić odpowiednio u 10% do 11% pacjentów, głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Jednakże, zdarzenia te mają zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz są przemijające, a także nie skutkowały znaczącą liczbą przypadków przerwania leczenia (wskaźnik rezygnacji z leczenia ≤ 0,5%).

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

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

Poniższa tabela działań niepożądanych została sporządzona na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ramach badań klinicznych, a także na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu u dzieci i młodzieży:

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Ocena częstości: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥ 1/10**	**Często ≥ 1/100 do < 1/10**	**Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100**	**Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Anoreksja (utrata łaknienia)			
Zaburzenia psychiczne		Drażliwość, wahania nastroju, bezsenność[3], pobudzenie*, lęk, depresja i obniżony nastrój*, tiki*	Zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna** psychoza (w tym halucynacje)*		Bruksizm
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność[2]	Zawroty głowy	Omdlenie, drżenie, migrena, parestezje*, niedoczulica*, napad drgawek**		
Zaburzenia oka		Rozszerzenie źrenic	Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, częstoskurcz		

			zatokowy, wydłużenie odstępu QT**		
Zaburzenia naczyniowe				Zespół Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha[1], wymioty, nudności	Zaparcia, niestrawność			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*	Nieprawidłowe/ podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, świąd, wysypka	Nadmierne pocenie się, reakcje alergiczne		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm, ból narządów płciowych u mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, letarg, ból w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4)	Osłabienie		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia krwi[4], zwiększenie tętna[4]	Zmniejszenie masy ciała			

[1] W tym ból w górnej części brzucha oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej.
[2] W tym uspokojenie polekowe.
[3] W tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się).
[4] Wartości tętna i ciśnienia krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych.
* Patrz punkt 4.4.
** Patrz punkty 4.4 i 4.5.

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 i były istotnie statystycznie u nich częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6: zmniejszenie łaknienia (odpowiednio, 24,1%, 17,0%); bezsenność ogółem (w tym bezsenność, bezsenność dotycząca kontynuowania i zapoczątkowania snu; odpowiednio, 14,9%, 9,7%); depresja ogółem (w tym depresja, epizody dużej depresji, objawy

depresyjne, nastrój depresyjny i zaburzenia nastroju; odpowiednio, 6,5%, 4,1%); zmniejszenie masy ciała (odpowiednio, 7,3%, 4,4%); zaparcie (odpowiednio, 6,8%,4,3%); drżenie (odpowiednio, 4,5%, 0,9%); uspokojenie polekowe (odpowiednio, 3,9%, 2,1%); starcie naskórka (odpowiednio, 3,9%, 1,7%); moczenie mimowolne (odpowiednio, 3,0% 1,2%); zapalenie spojówek (odpowiednio, 2,5%, 1,2%); omdlenie (odpowiednio, 2,5%, 0,7%); wczesne budzenie się (odpowiednio, 2,3%, 0,8%); rozszerzenie źrenic (odpowiednio, 2,0%, 0,6%). Działania niepożądane, które nie spełniły powyższych kryteriów, lecz są istotne: zaburzenia lękowe uogólnione (0,8% u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6, 0,1% u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6). Dodatkowo, w badaniach klinicznych trwających do dziesięciu tygodni, zmniejszenie masy ciała było bardziej wyraźne u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 (średnia 0,6 kg u pacjentów z intensywnie metabolizujących i 1,1 kg u pacjentów wolno metabolizujących).

Dorośli:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W czasie badań klinicznych dotyczących ADHD u osób dorosłych, zdarzenia niepożądane występujące z największą częstością podczas stosowania atomoksetyny dotyczyły następujących narządów i układów: układ żołądkowo-jelitowy, układ nerwowy i zaburzenia psychiczne. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (≥ 5%) były zmniejszenie łaknienia (14,9%), bezsenność (11,3%), ból głowy (16,3%), suchość w jamie ustnej (18,4%) i nudności (26,7%). Większość tych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o dużym nasileniu były nudności, bezsenność, osłabienie i ból głowy. Zgłoszenia o zatrzymaniu moczu lub uczuciu parcia na pęcherz należy uważać za potencjalnie związane z przyjmowaniem atomoksetyny.

Poniższa tabela działań niepożądanych została sporządzona na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ramach badań klinicznych, a także na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u osób dorosłych:

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Ocena częstości: bardzo często (≥1 /10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥ 1/10**	**Często ≥ 1/100 do < 1/10**	**Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100**	**Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność[2]	Pobudzenie*, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, depresja, obniżenie nastroju*, lęk	Zachowania samobójcze*, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna*, niepokój ruchowy, tiki*	Psychoza (w tym halucynacje)*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezja, senność (w tym uspokojenie polekowe), drżenie	Omdlenie, migrena, niedoczulica*	Napady drgawek**
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, częstoskurcz	Wydłużenie odstępu QT**	

Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Uczucie zimna w kończynach	Zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej, nudności	Ból brzucha[1], zaparcia, niestrawność, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wymioty		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Nieprawidłowe/ podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka	Reakcje alergiczne[4], świąd, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcz mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dysuria, pollakuria, trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu.	Nagłe parcie na mocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Bolesne miesiączkowanie, zaburzenia wytrysku, zaburzenie erekcji, zapalenie gruczołu krokowego, ból narządów płciowych u mężczyzn	Brak wytrysku, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia orgazmu	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie, zmęczenie, letarg, dreszcze, wrażenie roztrzęsienia, drażliwość, pragnienie.	Uczucie zimna, ból w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4)	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia krwi[3], zwiększenie tętna[3]	Zmniejszenie masy ciała		

[1] W tym ból w górnej części brzucha, oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej.
[2] W tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się).
[3] Wartości tętna i ciśnienia krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych.
[4] W tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.
* Patrz punkt 4.4.
** Patrz punkty 4.4 i 4.5.

Pacjenci wolno metabolizujący z udziałem CYP2D6
Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 i były istotnie statystycznie u nich częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6: niewyraźne widzenie (odpowiednio, 3,9%, 1,3%), suchość w jamie ustnej (odpowiednio, 34,5%, 17,4%), zaparcie (odpowiednio, 11,3%, 6,7%), uczucie roztrzęsienia (odpowiednio, 4,9%, 1,9%), zmniejszenie łaknienia (odpowiednio, 23,2%, 14,7%), drżenie (odpowiednio, 5,4%, 1,2%), bezsenność (odpowiednio, 19,2%, 11,3%), zaburzenia snu (odpowiednio, 6,9%, 3,4%), bezsenność dotycząca kontynuowania snu (odpowiednio, 5,4%, 2,7%), bezsenność dotycząca zakończenia snu (odpowiednio, 3%, 0,9%), zatrzymanie moczu (odpowiednio, 5,9%, 1,2%), zaburzenia erekcji (odpowiednio, 20,9%, 8,9%), zaburzenia ejakulacji (odpowiednio, 6,1%, 2,2%), nadmierne pocenie się (odpowiednio, 14,8%, 6,8%), uczucie zimna w kończynach (odpowiednio, 3%, 0,5%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano niezakończone zgonem przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania samej atomoksetyny. 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 krwi, rozszerzenie źrenic, suchość w jamie ustnej). Zgłaszano także świąd i wysypkę. Większość objawów miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. 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.

Postępowanie
Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W okresie 1 godziny po przyjęciu leku przez pacjenta można ograniczyć wchłanianie, stosując węgiel aktywny. 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, by po przedawkowaniu dializa była skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06BA09.

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa 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 intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób wolno metabolizujących). 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 wolno metabolizujących.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież
Atomoksetynę oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 5 000 dzieci i młodzieży z ADHD. Skuteczność atomoksetyny 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 atomoksetynę 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 dzieci i młodzieży, 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.

Atomoksetyna była skuteczna zarówno w pojedynczej dawce dobowej jak i w dawce podzielonej podawanej rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Atomoksetyna podawana raz na dobę wywoływała istotnie statystycznie większą redukcję objawów ADHD w porównaniu z placebo, zgodnie z oceną nauczycieli i rodziców.

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 od 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.

Populacja osób dorosłych

Przeprowadzono badania atomoksetyny z udziałem ponad 4 800 osób dorosłych spełniających diagnostyczne kryteria ADHD według DSM-IV. Wykazano krótkoterminową skuteczność atomoksetyny w leczeniu osób dorosłych w sześciu randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, które trwały od dziesięciu do szesnastu tygodni. Przedmiotowe i podmiotowe objawy ADHD oceniano, porównując średnią zmianę stwierdzoną u pacjentów leczonych atomoksetyną i u pacjentów przyjmujących placebo od punktu wyjściowego do punktu końcowego. W każdym z tych sześciu badań wykazano statystycznie istotną przewagę atomoksetyny nad placebo w odniesieniu do łagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów ADHD (Tabela X). W porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo u pacjentów leczonych atomoksetyną w punkcie końcowym odnotowano statystycznie istotnie większą poprawę wyników w skali ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) we wszystkich 6 badaniach krótkoterminowych, a także statystycznie istotnie większą poprawę funkcjonowania związanego z ADHD we wszystkich 3 badaniach krótkoterminowych, w których ten parametr był oceniany (Tabela X). Skuteczność długoterminową potwierdzono w 2 trwających sześć miesięcy badaniach kontrolowanych placebo, ale nie wykazano jej w trzecim badaniu (Tabela X).

Tabela X Średnia zmiana w parametrach określających skuteczność w badaniach kontrolowanych placebo

		Zmiana od punktu wyjściowego u pacjentów z wykonanym co najmniej jednym pomiarem od punktu wyjściowego (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV lub AISRS[a]		**CGI-S**		**AAQoL**	
Badanie	**Leczenie**	**N**	**Średnia zmiana**	**Wartość p**	**Średnia zmiana**	**Wartość p**	**Średnia zmiana**	**Wartość p**
Badania krótkoterminowe								
LYAA	ATX PBO	133 134	-9,5 -6,0	0,006	-0,8 -0,4	0,011	-	-
LYAO	ATX PBO	124 124	-10,5 -6,7	0,002	-0,9 -0,5	0,002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13,6 -8,3	0,007	-1,0 -0,7	0,048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8,7 -5,6	<0,001	-0,8 -0,6	0,022	14,9 11,1	0,030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10,7 -7,2	<0,001	-1,1 -0,7	<0,001	15,8 11,0	0,005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14,3 -8,8	<0,001	-1,3 -0,8	<0,001	12,83 8,20	<0,001
Badania długoterminowe								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11,6 -11,5	0,412	-1,0 -0,9	0,173	13,90 11,18	0,045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13,2 -10,2	0,005	-1,2 -0,9	0,001	13,14 8,62	0,004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14,3 -8,3	<0,001	-1,2 -0,7	<0,001	-	-

Skróty: AAQoL (ang. *Adult ADHD Quality of Life Total Score*) = całościowa skala oceny jakości życia u dorosłych z ADHD; AISRS (ang. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score*) = całościowa skala oceny objawów ADHD u osób dorosłych według badacza; ATX = atomoksetyna: CAARS-Inv:SV (ang. Conners *Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score*) = skala Connersa dotycząca oceny ADHD u osób dorosłych według badacza, całościowa skala oceny objawów ADHD w wersji przesiewowej; CGI-S (ang. *Clinical Global Impression of Severity*) = skala ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby; LOCF (ang. *last*

observation carried forward) = metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji; PBO = placebo a skala objawów ADHD; wyniki pokazane dla badania LYBY dotyczą AISRS; wyniki dla wszystkich innych dotyczą CAARS-Inv:SV.

Wyniki analiz czułości metodą ekstrapolacji obserwacji wyjściowej u pacjentów, u których nie wykonano żadnych pomiarów po punkcie wyjściowym (to znaczy u wszystkich leczonych pacjentów), odpowiadały wynikom przedstawionym w Tabeli X.

W analizach odpowiedzi znaczącej klinicznie przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych definicji „*a priori*" i „*post hoc*" we wszystkich 6 badaniach krótkoterminowych i w obydwu zakończonych pomyślnie badaniach długoterminowych u pacjentów leczonych atomoksetyną wskaźniki odpowiedzi były zawsze statystycznie istotnie wyższe niż u pacjentów przyjmujących placebo (Tabela Y).

Tabela Y Liczba (n) i odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi w zbiorczych danych dotyczących badań kontrolowanych placebo

		Odpowiedź definiowana jako poprawa o co najmniej 1 punkt w skali CGI-S			**Odpowiedź definiowana jako poprawa o 40% w skali CAARS-Inv:SV w punkcie końcowym**		
Grupa	**Leczenie**	**N**	**n (%)**	**Wartość p**	**N**	**n (%)**	**Wartość p**
Łączne wyniki badań krótkoterminowych[a]							
	ATX	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
	PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
Łączne wyniki badań długoterminowych[a]							
	ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
	PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

[a] Obejmuje wszystkie badania z Tabeli X z wyjątkiem: Analizy krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CGI-S nie obejmuje 2 badań z udziałem pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami (LYBY, LYDQ); Analizy krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CAARS nie obejmuje 1 badania, w którym nie stosowano skali CAARS (LYBY).

W dwóch spośród wspomnianych badań krótkoterminowych badano pacjentów z ADHD i współistniejącą chorobą alkoholową lub społecznymi zaburzeniami lękowymi (fobią społeczną) i w obydwu uzyskano złagodzenie objawów ADHD. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze współistniejącym nadużywaniem alkoholu, nie stwierdzono żadnych różnic między atomoksetyną a placebo pod względem wpływu na zachowania związane ze spożywaniem alkoholu. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi, leczenie atomoksetyną nie spowodowało nasilenia współistniejącego lęku.

Skuteczność atomoksetyny w odniesieniu do utrzymywania się odpowiedzi w postaci złagodzenia objawów wykazano w badaniu, w którym po wstępnym 24-tygodniowym okresie aktywnego leczenia pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi znaczącej klinicznie (zdefiniowanej jako poprawę wyników zarówno w skali CAARS-Inv:SV, jak i w skali CGI-S) randomizowano do grup przyjmujących przez dalszych 6 miesięcy atomoksetynę lub placebo metodą podwójnie ślepej próby. Na zakończenie 6-miesięcznego okresu leczenia większy odsetek pacjentów leczonych atomoksetyną niż pacjentów przyjmujących placebo spełnił kryteria utrzymywania się odpowiedzi znaczącej klinicznie (64,3% w porównaniu z 50,0%; p=0,001). Na podstawie mniejszej średniej zmiany wyniku uzyskanego w całościowej skali oceny jakości życia u osób dorosłych z ADHD (ang. *Adult ADHD Quality of Life*, AAQoL) w odstępie 3 miesięcy (p=0,003) i 6 miesięcy (p=0,002) wykazano, że u pacjentów leczonych atomoksetyną stan prawidłowego funkcjonowania utrzymuje się statystycznie istotnie dłużej niż u pacjentów przyjmujących placebo.

Analiza odstępu QT/QTc
Dokładna analiza odstępu QT/QTc przeprowadzona u zdrowych dorosłych osób wolno metabolizujących z udziałem 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 wpływu 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 osób dorosłych. Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie została zbadana.

Badania farmakokinetyczne wykazały biorównoważność atomoksetyny w postaci kapsułek i roztworu doustnego.

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 z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja:
Atomoksetyna jest szeroko dystrybuowana i w dużym stopniu (98%) wiąże się z białkami osocza, głównie 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 wolno 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 wolno 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. Chociaż 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 wolno metabolizujących. Atomoksetyna jest wydalana głównie w postaci O-glukuronianu 4-hydroksyatomoksetyny, przede wszystkim z moczem.

Liniowość lub nieliniowość:
Farmakokinetyka atomoksetyny jest liniowa w zakresie dawek badanych zarówno u osób intensywnie, jak i wolno metabolizujących.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności wątroby powodują 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 umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami 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 wolno metabolizujących z udziałem 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 ≥ 10 mg/kg mc. na dobę), a także nieznaczne zmniejszenie masy najądrza i liczby plemników (dawki ≥ 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 mc. na dobę przez cały okres organogenezy. Po zastosowaniu 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 intensywnie metabolizujący z udziałem CYP2D6) oraz 0,4 razy większe (osobnicy wolno metabolizujący z udziałem 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

Osłonka kapsułki:

<u>10 mg</u>
Wieczko:
Tytanu dwutlenek
Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

18 mg
Wieczko:
Żelaza tlenek żółty
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

25 mg
Wieczko:
Tytanu dwutlenek
Indygotyna
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

40 mg
Wieczko:
Żelaza tlenek żółty
Indygotyna
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Tytanu dwutlenek
Indygotyna
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

60 mg
Wieczko:
Tytanu dwutlenek
Indygotyna
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Żelaza tlenek żółty
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

80 mg
Wieczko:

Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

100 mg
Wieczko:
Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Korpus:
Żelaza tlenek żółty
Żelaza tlenek czerwony
Tytanu dwutlenek
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan

Czarny tusz:
Szelak
Żelaza tlenek czarny
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z folii PVC/PE/Aclar/Aluminium zawierające 7, 28, 30, 56 i 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Amarox Pharma Sp. z o.o.
ul. Aleje Jerozolimskie 136
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atomoxetinum Amarox, 10 mg - pozwolenie nr:
Atomoxetinum Amarox, 18 mg - pozwolenie nr:
Atomoxetinum Amarox, 25 mg - pozwolenie nr:
Atomoxetinum Amarox, 40 mg - pozwolenie nr:
Atomoxetinum Amarox, 60 mg - pozwolenie nr:
Atomoxetinum Amarox, 80 mg - pozwolenie nr:
Atomoxetinum Amarox, 100 mg - pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO