

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 11393/2019/01-02-03-04-05-06-07-08
NR. 11394/2019/01-02-03-04-05-06-07-08
NR. 11395/2019/01-02-03-04-05-06-07-08
NR. 11396/2019/01-02-03-04-05-06-07-08
NR. 11397/2019/01-02-03-04-05-06-07-08
NR. 11398/2019/01-02-03-04-05-06-07-08
NR. 11399/2019/01-02-03-04-05-06-07-08

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atomoxetină Zentiva 10 mg capsule
Atomoxetină Zentiva 18 mg capsule
Atomoxetină Zentiva 25 mg capsule
Atomoxetină Zentiva 40 mg capsule
Atomoxetină Zentiva 60 mg capsule
Atomoxetină Zentiva 80 mg capsule
Atomoxetină Zentiva 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 10 mg.
Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 18 mg.
Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 25 mg.
Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 40 mg.
Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 60 mg.
Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 80 mg.
Fiecare capsulă conține clorhidrat de atomoxetină echivalent cu atomoxetină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Atomoxetină Zentiva 10 mg: capsule de culoare albă de mărimea 4 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '10' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.
Atomoxetină Zentiva 18 mg: capsule de culoare galben deschis - alb de mărimea 4 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '18' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.
Atomoxetină Zentiva 25 mg: capsule de culoare alb - albastru de mărimea 4 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '25' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.
Atomoxetină Zentiva 40 mg: capsule de culoare albastră de mărimea 3 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '40' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.
Atomoxetină Zentiva 60 mg: capsule de culoare albastru - galben deschis de mărimea 1 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '60' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.
Atomoxetină Zentiva 80 mg: capsule de culoare galben - alb de mărimea 1 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '80' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.
Atomoxetină Zentiva 100 mg: capsule de culoare galbenă de mărimea 0 imprimate cu cerneală de culoare neagră cu simbolul '100' care conțin o pudră de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atomoxetina Zentiva este indicat în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder=ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenți și la adulți, ca parte a unui tratament comprehensiv. Tratamentul trebuie inițiat de către un medic specialist în tratamentul ADHD, cum este un medic pediatru, psihiatru de copii/adolescenți sau psihiatru. Diagnosticul se va formula în concordanță cu criteriile DSM sau cu ghidurile din ICD.

La adulți, trebuie confirmată prezența simptomelor ADHD care erau preexistente în copilărie. Se recomandă coroborarea cu ajutorul unei părți terțe, iar tratamentul cu Atomoxetina Zentiva nu trebuie inițiat atunci când verificarea simptomelor ADHD din copilărie nu are rezultate sigure. Diagnosticul nu poate fi stabilit doar pe baza existenței unuia sau mai multor simptome ale ADHD. Conform raționamentului clinic, pacienții trebuie să prezinte manifestări de ADHD cu severitate cel puțin moderată indicată prin afectarea funcțională cel puțin moderată a minim 2 sfere ale vieții (de exemplu, performanțele sociale, academice și/sau profesionale), având un impact negativ asupra a diferite aspecte ale vieții unei persoane.

Informații suplimentare privind administrarea în siguranță a acestui medicament

Un program de tratament comprehensiv include, de obicei, psihoterapie, măsuri educaționale și sociale și are ca scop stabilizarea pacienților cu sindrom comportamental, caracterizat prin simptome care pot include antecedente de reducere cronică a capacității de menținere a atenției, distractibilitate, labilitate emoțională, impulsivitate, hiperactivitate moderată până la severă, semne neurologice minore și modificări ale EEG. Procesul de învățare poate fi sau nu afectat. Tratamentul farmacologic nu este indicat la toți pacienții cu acest sindrom și decizia administrării acestui medicament trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a severității simptomelor pacientului și gradului de afectare a acestuia, în raport cu vârsta pacientului și persistența acestora.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Atomoxetina Zentiva poate fi administrat ca doză unică zilnică, dimineața. Pacienții la care administrarea Atomoxetina Zentiva în doză unică zilnică nu determină un răspuns clinic satisfăcător (din punct de vedere al tolerabilității [de exemplu, greață sau somnolență] sau eficacității), pot avea beneficiu prin administrarea dozei în două prize egale, dimineața și după-amiaza târziu sau la începutul serii.

Copii și adolescenți

Doze pentru copii și adolescenți cu greutate până la 70 kg

Tratamentul cu Atomoxetina Zentiva trebuie început cu o doză zilnică totală de aproximativ 0,5 mg atomoxetina/kg. Doza inițială trebuie menținută timp de minim 7 zile, înainte de a se trece la creșterea treptată a dozei, corelată cu răspunsul clinic și tolerabilitatea. Doza de întreținere recomandată este de aproximativ 1,2 mg/kg și pe zi (depinzând de greutatea pacientului și de concentrațiile de atomoxetina pe capsula disponibile). Nu s-a demonstrat existența unui beneficiu clinic suplimentar pentru doze mai mari de 1,2 mg/kg și zi. Siguranța administrării de doze unice mai mari de 1,8 mg/kg și zi și a dozelor zilnice totale peste 1,8 mg/kg nu a fost evaluată sistematic. În unele cazuri, poate fi indicată continuarea tratamentului la maturitate.

Doze pentru copii și adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg

Tratamentul cu Atomoxetina Zentiva trebuie început cu o doză zilnică totală de 40 mg atomoxetina. Doza inițială trebuie menținută timp de minim 7 zile, înainte de a se trece la creșterea treptată a dozei, corelată cu răspunsul clinic și tolerabilitatea. Doza de întreținere recomandată este 80 mg atomoxetina. Nu s-a demonstrat existența unui beneficiu clinic suplimentar pentru doze mai mari de 80 mg (vezi pct. 5.1). Doza totală zilnică maximă recomandată este de 100 mg atomoxetina. Nu a fost evaluată

sistematic siguranța administrării de doze unice mai mari de 120 mg și doze zilnice totale mai mari de 150 mg.

Adulți

Tratamentul cu Atomoxetină Zentiva trebuie să fie inițiat cu o doză zilnică totală de 40 mg. Doza inițială trebuie să fie menținută timp de minim 7 zile înainte de a se trece la creșterea treptată a dozei corelată cu răspunsul clinic și tolerabilitatea. Doza de întreținere zilnică recomandată este de 80 până la 100 mg. Doza totală zilnică maximă recomandată este de 100 mg. Siguranța administrării de doze unice mai mari de 120 mg și a dozelor zilnice totale peste 150 mg nu a fost evaluată sistematic.

Informații suplimentare privind administrarea în siguranță a acestui medicament

Screening-ul pre-tratament

Înainte de a se prescrie, este necesar a se parcurge un istoric medical și a se face o evaluare inițială a stării cardiovasculare a pacientului, care să includă tensiunea arterială și pulsul (vezi pct 4.3 și 4.4).

Monitorizare regulată

Starea cardiovasculară trebuie monitorizată regulat prin înregistrarea tensiunii arteriale și a pulsului, după fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin la fiecare 6 luni. Pentru pacienții copii și adolescenți, este recomandată utilizarea unui grafic statistic de creștere. Pentru adulți, trebuie respectate ghidurile clinice de referință actuale referitoare la hipertensiunea arterială (vezi pct.4.4).

Întreruperea tratamentului

În programul de studiu nu au fost descrise simptome ale sindromului de întrerupere. În cazul unor reacții adverse semnificative, tratamentul cu atomoxetină poate fi întrerupt brusc; altfel, tratamentul poate fi oprit treptat, de-a lungul unei perioade potrivite de timp.

Tratamentul cu Atomoxetină Zentiva nu trebuie administrat pe o perioadă nedeterminată de timp.

Trebuie realizată o reevaluare a necesității continuării tratamentului mai mult de 1 an, în special în cazul în care pacientul a atins un răspuns stabil și satisfăcător.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh), dozele inițiale și cele țintă trebuie reduse la 50% din doza uzuală recomandată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh), doza inițială și dozele țintă trebuie reduse la 25% din doza uzuală recomandată (vezi pct. 5.2).

Insuficiența renală

Subiecții cu insuficiență renală în stadiu final au avut expunere sistemică la atomoxetină mai mare decât subiecții sănătoși (creștere cu aproximativ 65%), dar nu a existat nicio diferență atunci când expunerea a fost corectată pentru doza în mg/kg. Ca urmare, Atomoxetină Zentiva poate fi administrat la pacienții cu ADHD și cu insuficiență renală în stadiu terminal sau cu grade mai reduse de insuficiență renală, folosind schemele de administrare obișnuite. Atomoxetina poate exacerba hipertensiunea arterială la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă

Aproximativ 7% dintre pacienții de origine caucaziană au un genotip corespunzător unei enzime CYP2D6 nefuncționale (numiți și metabolizatori cu activitate enzimatică lentă prin intermediul CYP2D6). Pacienții cu acest genotip au o expunere la atomoxetină de câteva ori mai mare comparativ cu pacienții cu enzime funcționale. Ca urmare, metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă prezintă un risc mai mare de reacții adverse (vezi pct. 4.8 și 5.2). Pentru pacienții cu genotip de metabolizator cu activitate enzimatică lentă cunoscut, se va lua în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici și o rată mai lentă de creștere a dozelor.

Vârstnici

Utilizarea atomoxetinei la pacienții cu vârsta de peste 65 ani nu a fost evaluată sistematic.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Siguranța și eficacitatea utilizării atomoxetinei la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Ca urmare, Atomoxetină Zentiva nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Atomoxetină Zentiva poate fi administrată cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.

Atomoxetina nu trebuie utilizată în asociere cu inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO). Atomoxetina nu trebuie utilizată timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea terapiei cu IMAO. Tratamentul cu IMAO nu trebuie inițiat la mai puțin de 2 săptămâni după întreruperea terapiei cu atomoxetină.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienții cu glaucom cu unghi îngust deoarece în studiile clinice, utilizarea atomoxetinei s-a asociat cu risc crescut de midriază.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienți cu tulburări cardiovasculare sau cerebrovasculare severe, (vezi pct. 4.4 “Efecte cardiovasculare”). Tulburările cardiovasculare severe pot include hipertensiune arterială severă, insuficiență cardiacă, boală ocluzivă arterială, angina pectorală, boală cardiacă cu impact hemodinamic semnificativ, cardiomiopatii, infarct miocardic, aritmii cu potențial de a pune viața în pericol și canalopatii (tulburări cauzate de disfuncții ale canalelor ionice). Tulburările cerebrovasculare severe pot include aneurismul și accidentul vascular cerebral.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienții cu feocromocitom sau antecedente de feocromocitom (vezi pct. 4.4 “Efecte cardiovasculare”).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Comportament asociat suicidului

La pacienții tratați cu atomoxetină, s-a raportat comportament asociat suicidului (tentative de suicid și idei suicidare). În studiile clinice de tip dublu-orb, comportamentele asociate suicidului au fost mai puțin frecvente, dar au fost observate mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu atomoxetină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, la care nu au existat astfel de evenimente. În studiile clinice de tip dublu-orb efectuate la adulți, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește frecvența comportamentelor asociate suicidului între administrarea atomoxetinei și administrarea placebo. Pacienții care urmează tratament pentru ADHD trebuie monitorizați atent pentru apariția sau agravarea comportamentelor asociate suicidului.

Moarte subită și anomalii cardiace preexistente

A fost raportată moarte subită la pacienții cu anomalii ale structurii cardiace care utilizau atomoxetină în doze uzuale. Cu toate că unele anomalii grave ale structurii cardiace determină un risc crescut de moarte subită, atomoxetina va fi utilizată numai cu prudență la pacienții cu anomalii grave cunoscute ale structurii cardiace și după consultarea cu un medic specialist cardiolog.

Efecte cardiovasculare

Atomoxetina poate afecta pulsul și tensiunea arterială. Cei mai mulți pacienți care utilizează atomoxetină prezintă o creștere moderată a frecvenței cardiace (media <10 bpm) și/sau o creștere a tensiunii arteriale (media <5 mmHg) care pot să nu fie importante clinic (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, datele combinate din studiile clinice ADHD controlate sau necontrolate, arată că unii pacienți (aproximativ 8-12% dintre adolescenți și 6-10% dintre adulți) prezintă modificări mai pronunțate ale bătăilor cardiace (cu 20 bătăi pe minut sau mai mult) și ale tensiunii arteriale (15-20 mmHg sau mai mare). Analiza acestor date din studiile clinice a arătat că aproximativ 15-26 % dintre copii și adolescenți și 27-32% dintre adulții care au experimentat astfel de modificări ale tensiunii arteriale și bătăilor inimii în timpul tratamentului cu atomoxetină au avut creșteri susținute sau

progresive. Modificările susținute pe termen lung ale tensiunii arteriale pot conduce la consecințe clinice cum este hipertrofia miocardului.

Ca rezultat al acestor date, pacienții care sunt eligibili pentru tratamentul cu atomoxetină trebuie să aibă o anamneză și o evaluare fizică minuțioasă pentru depistarea afecțiunilor cardiace, și trebuie evaluați de un specialist cardiolog în cazul în care constatările inițiale sugerează prezența sau antecedentele unor astfel de afecțiuni.

Se recomandă ca ritmul cardiac și tensiunea arterială să fie măsurate și înregistrate înainte de începerea tratamentului și, în timpul tratamentului, după fiecare ajustare a dozei iar apoi, cel puțin la fiecare 6 luni pentru a evidenția creșterile clinic semnificative. Pentru pacienții copii și adolescenți este recomandată utilizarea unui grafic statistic de creștere. Pentru adulți, trebuie respectate ghidurile clinice de referință referitoare la hipertensiunea arterială.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau cerebrovasculare severe (vezi pct 4.3 „ Tulburări cardiovasculare și cerebrovasculare severe”). Atomoxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni medicale de bază pot fi agravate de creșterea tensiunii arteriale și a bătăilor cardiace, cum sunt pacienții cu hipertensiune arterială, tahicardie sau cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare.

Pacienții care au dezvoltat simptome precum palpitații, durere toracică la efort, sincopă inexplicabilă, dispnee sau alte simptome sugestive pentru afecțiuni cardiace în timpul tratamentului cu atomoxetină trebuie să fie evaluați imediat de către un specialist cardiolog.

În plus, atomoxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu interval QT prelungit, congenital sau dobândit, sau la pacienții cu antecedente heredocolaterale de interval QT prelungit (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Deoarece s-a raportat hipotensiune arterială ortostatică, atomoxetina trebuie utilizată cu prudență în orice afecțiune care poate să predisună pacienții la hipotensiune arterială sau orice tulburare asociată cu modificări bruște ale bătăilor cardiace sau tensiunii arteriale.

Efecte cerebrovasculare

Pacienții cu factori de risc adiționali pentru afecțiunile cerebrovasculare (ca de exemplu, istoric de afecțiuni cardiovasculare, medicație concomitentă de creștere a tensiunii arteriale) trebuie evaluați la fiecare vizită pentru semnele și simptomele după inițierea tratamentului cu atomoxetină.

Efecte hepatice

Foarte rar, au fost raportate spontan cazuri de afectare hepatică, manifestată prin valori serice crescute ale enzimelor hepatice și bilirubinei, cu icter. De asemenea, foarte rar, a fost raportată afectare hepatică severă, inclusiv insuficiență hepatică acută. Tratamentul cu atomoxetină trebuie întrerupt la pacienții care prezintă icter sau investigații diagnostice care atestă afectare hepatică și tratamentul nu trebuie să mai fie reluat.

Simptome psihotice sau maniacale

Tratamentul cu atomoxetină în doze uzuale la pacienți care nu au un istoric de boală psihotică sau maniacală poate determina simptome psihotice sau maniacale, cum sunt, halucinații, gândire delirantă, manie sau agitație. Dacă apar asemenea simptome, trebuie luat în considerare posibilul rol causal al atomoxetinei și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Nu poate fi exclusă posibilitatea ca atomoxetina să determine exacerbară simptomelor psihotice sau maniacale preexistente.

Comportament agresiv, ostilitate sau labilitate emoțională

În studiile clinice, la copiii, adolescenții și adulții tratați cu atomoxetină, s-a observat mai frecvent ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. În studiile clinice la copiii tratați cu atomoxetină, s-a observat mai frecvent labilitate emoțională, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția sau agravarea comportamentului agresiv, ostilității sau labilității emoționale.

Evenimente alergice posibile

Deși mai puțin frecvent, la pacienții tratați cu atomoxetină s-au raportat reacții alergice, incluzând reacții anafilactice, erupții cutanate tranzitorii, angioedem și urticarie.

Crize convulsive

Crizele convulsive reprezintă un risc potențial al tratamentului cu atomoxetină. Tratamentul cu atomoxetină trebuie inițiat cu prudență la pacienții care au un istoric de convulsii. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la orice pacient care are o convulsie sau dacă apare o creștere a frecvenței convulsiilor, fără o cauză identificabilă.

Creștere și dezvoltare

În cursul tratamentului cu atomoxetină trebuie monitorizată creșterea și dezvoltarea copiilor și adolescenților. Pacienții care necesită tratament de lungă durată trebuie monitorizați și, la copiii și adolescenții la care creșterea este insuficientă sau nu câștigă satisfacător în greutate, trebuie luate în considerare reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului.

Datele clinice nu sugerează efecte nocive ale atomoxetinei asupra proceselor cognitive sau a maturizării sexuale, cu toate acestea, nu există decât informații limitate privind administrarea pe termen lung. Ca urmare, pacienții care necesită tratament de lungă durată trebuie atent monitorizați.

Apariție nouă sau agravare a depresiei, anxietății și ticurilor comorbide

Într-un studiu clinic controlat la pacienții copii și adolescenți cu ADHD și comorbidități cronice de tip ticuri motorii sau Sindromul Tourette, nu s-a observat o agravare a ticurilor la pacienții tratați cu atomoxetină comparativ cu pacienții care au utilizat placebo. Într-un studiu clinic controlat la pacienți adolescenți cu ADHD și tulburare depresivă majoră, nu s-a observat o agravare a simptomatologiei depresive la pacienții tratați cu atomoxetină comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. În două studii clinice controlate (unul la pacienți copii și adolescenți și unul la pacienți adulți), la pacienți cu ADHD și tulburări de anxietate ca și comorbidități, pacienții tratați cu atomoxetină nu au avut o agravare a simptomatologiei anxioase comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. După punerea pe piață, au existat raportări rare de cazuri de anxietate și depresie sau stare depresivă și raportări foarte rare de ticuri (vezi pct. 4.8).

Pacienții care sunt tratați cu atomoxetină pentru ADHD trebuie monitorizați pentru apariția sau agravarea simptomelor de anxietate, a stării depresive și a depresiei sau a ticurilor.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Atomoxetina nu trebuie utilizat la pacienții cu vârsta sub șase ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Alte utilizări terapeutice

Atomoxetina nu este indicată pentru tratamentul episoadelor depresive majore și/sau anxietății, deoarece studiile efectuate la adulții cu astfel de afecțiuni, care nu prezintă ADHD, nu au evidențiat niciun efect comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra atomoxetinei:

IMAO

Atomoxetina nu trebuie administrată concomitent cu IMAO (vezi pct. 4.3).

Inhibitorii CYP2D6 (ISRS selectivi (de exemplu, fluoxetină, paroxetină), chinidină, terbinafină)

La pacienții care utilizează aceste medicamente, expunerea la atomoxetină poate fi crescută de 6 până la 8 ori și $C_{max\ ss}$ este de 3 până la 4 ori mai mare, deoarece aceasta este metabolizată prin intermediul CYP2D6. La pacienții tratați deja cu medicamente inhibitoare ale CYP2D6, poate fi necesară ajustarea mai lentă a dozelor și o doză finală mai mică de atomoxetină. Dacă un inhibitor al CYP2D6 este adăugat la schema terapeutică sau este întrerupt după perioada de stabilire treptată a dozei de atomoxetină, până la doza adecvată, răspunsul clinic al pacientului și tolerabilitatea tratamentului trebuie reevaluate, pentru a se determina dacă sunt necesare ajustări ale dozelor.

Se recomandă precauție la asocierea atomoxetinei cu inhibitori puternici ai enzimelor citocromului P450, altele față de CYP2D6, la pacienții care sunt metabolizatori cu activitate enzimatică lentă ai CYP2D6, deoarece, *in vivo*, nu este cunoscut riscul relevant clinic al expunerii la valori crescute de atomoxetină.

Salbutamol (sau alți beta2 agonști)

Atomoxetina trebuie administrată cu prudență la pacienții tratați cu salbutamol, administrat în doze mari prin nebulizare sau administrat sistemic (sau alți beta2 agonști), deoarece se poate potența efectul asupra sistemului cardiovascular.

Există constatări contradictorii în ceea ce privește această interacțiune. Administrarea sistemică a salbutamolului (600 µg i.v. de-a lungul unei perioade de 2 ore) în combinație cu atomoxetină (60 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile) a determinat creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. Acest efect a fost cel mai intens după administrarea inițială, concomitentă de salbutamol și atomoxetină, dar a revenit la valorile inițiale, după 8 ore. Cu toate acestea, într-un studiu separat al sănătății populației adulte asiatice ce a inclus persoane cu activitate metabolică intensă, efectele asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace ale unei doze standard de salbutamol (200 µg), administrată inhalator, nu au fost exacerbate de administrarea concomitentă, de scurtă durată, a atomoxetinei (80 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile). În mod similar, după administrarea inhalatorie repetată de salbutamol (800 µg) frecvența cardiacă nu a diferit atât în prezența cât și în absența atomoxetinei. Frecvența cardiacă și tensiunea arterială trebuie monitorizate atent, cu posibile ajustări de doze atât pentru atomoxetină cât și pentru salbutamol (sau alți beta2 agonști), în cazul administrării în asociere a acestor medicamente atunci când apar creșteri semnificative ale frecvenței cardiace sau ale tensiunii arteriale.

Există un risc potențial crescut de prelungire a intervalului QT, când atomoxetina este administrată concomitent cu alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT (cum sunt neuroleptice, antiaritmice clasa IA și III, moxifloxacină, eritromicină, metadonă, mefloquină, antidepressive triciclice, litiu sau cisapridă), medicamente care determină tulburări electrolitice (cum sunt diureticele tiazidice) și medicamente care inhibă citocromul CYP2D6.

Atomoxetina poate determina un risc potențial de apariție a convulsiilor. Se recomandă prudență în cazul asocierii cu medicamente care sunt cunoscute că determină reducerea pragului convulsivant (cum sunt antidepressive triciclice sau ISRS, neuroleptice, fenotiazine sau butirofenone, mofloquină, cloroquină, bupropionă sau tramadol) (vezi pct. 4.4). În plus, se recomandă prudență atunci când este întrerupt tratamentul concomitent cu benzodiazepine din cauza potențialelor convulsii de întrerupere.

Medicamente antihipertensive

Atomoxetina trebuie utilizată cu precauție în asociere cu medicamente antihipertensive. Datorită unei posibile creșteri a tensiunii arteriale, atomoxetina poate scădea eficacitatea medicamentelor antihipertensive/a medicamentelor utilizate pentru tratamentul hipertensiunii. În cazul unor modificări semnificative ale tensiunii arteriale este necesară monitorizarea atentă și ajustarea dozelor fie de atomoxetină, fie de medicamente vasopresoare.

Medicamente vasopresoare sau medicamente care cresc tensiunea arterială

Din cauza posibilelor creșteri ale efectelor asupra tensiunii arteriale, atomoxetina trebuie utilizată cu prudență în asociere cu medicamente vasopresoare sau cu medicamente care pot determina creșterea tensiunii arteriale (cum este salbutamolul). În cazul unor modificări semnificative ale tensiunii arteriale este necesară monitorizarea atentă și ajustarea dozelor fie de atomoxetină, fie de medicamente vasopresoare.

Medicamente care influențează noradrenalina

Medicamentele care influențează noradrenalina trebuie utilizate cu prudență când sunt administrate concomitent cu atomoxetina din cauza efectelor farmacologice potențial aditive sau sinergice. Exemplele de acest tip de medicamente includ antidepressive, cum sunt imipramina, venlafaxina și mirtazapina sau decongestionante, cum sunt pseudoefedrina și fenilefrina.

Medicamente care afectează pH-ul gastric

Medicamentele care cresc pH-ul gastric (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu, omeprazol) nu au avut efect asupra biodisponibilității atomoxetinei.

Medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic

In vitro, s-au efectuat studii de deplasare de pe proteinele plasmatic cu atomoxetină și cu alte medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, la concentrațiile terapeutice. Warfarina, acidul acetilsalicilic, fenitoina sau diazepamul nu au afectat legarea atomoxetinei de

albumina umană. În mod similar, atomoxetina nu a afectat legarea acestor medicamente de albumina umană.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În general, studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Datele clinice referitoare la utilizarea atomoxetinei în timpul sarcinii sunt limitate. Aceste date sunt insuficiente pentru evidențierea unei asocieri sau a lipsei unei astfel de asocieri între atomoxetină și efectele adverse ce afectează sarcina și/sau alăptarea.

Atomoxetina nu trebuie utilizată în cursul sarcinii, decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial la făt.

Alăptarea

La șobolani, atomoxetina și/sau metaboliții săi se excretă în lapte. La om, nu se cunoaște dacă atomoxetina se excretă în lapte. Datorită lipsei datelor, utilizarea atomoxetinei trebuie evitată în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Datele privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sunt limitate. Atomoxetina are o influență minimă asupra capacității de a conduce vehicule și de folosi utilaje. Atomoxetina a fost asociată cu apariția fatigabilității, somnolenței și senzației de amețeală comparativ cu placebo, în cazul pacienților copii, adolescenți și adulți. Pacienții trebuie atenționați să fie prudenți când conduc vehicule sau folosesc utilaje, până când nu vor fi suficient de siguri că performanța nu le este afectată de atomoxetină.

4.8 Reacții adverse

Copii și adolescenți

Sumarul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate cu placebo efectuate la copii și adolescenți, cefaleea, durerea abdominală¹ și scăderea apetitului alimentar sunt evenimentele adverse cele mai frecvent asociate cu atomoxetina, fiind raportate la aproximativ 19%, 18%, respectiv 16% dintre pacienți, determinând, rar, întreruperea tratamentului (ratele de întrerupere sunt 0,1% pentru cefalee, 0,2% pentru durerea abdominală și 0,0% pentru scăderea apetitului alimentar). De regulă, durerea abdominală și scăderea apetitului alimentar sunt tranzitorii.

În asocierie cu scăderea apetitului alimentar, unii pacienți au prezentat precoce retard de creștere la începutul tratamentului atât în ceea privește creșterea în greutatea corporală cât și creșterea în înălțime. În medie, după o scădere inițială în greutate și creștere în înălțime, pacienții tratați cu atomoxetină au revenit la greutatea medie și înălțimea, previzionate prin datele din grupul de bază după tratamentul de lungă durată.

Greața, vărsăturile și somnolența² pot să apară la aproximativ 10%, respectiv 11% dintre pacienți, în special, în cursul primei luni de tratament. Cu toate acestea, aceste episoade sunt, de regulă, ușoare până la moderate ca intensitate și tranzitorii și nu au determinat un număr semnificativ de întreruperi ale tratamentului (rata întreruperilor ≤0,5%).

În ambele studii controlate cu placebo, efectuate la copii și adolescenți și la adulți, pacienții care utilizau atomoxetină au prezentat creșteri ale frecvenței cardiace și ale valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice (vezi pct. 4.4).

La pacienții care utilizau atomoxetină, datorită efectului asupra tonusului noradrenergic, au fost raportate hipotensiune ortostatică (0,2%) și sincopă (0,8%). Atomoxetina trebuie utilizată cu prudență în orice situații care pot predispuce pacienții la hipotensiune arterială.

Următorul tabel cu reacții adverse are la bază raportările evenimentelor adverse și investigațiile diagnostice din cadrul studiilor clinice și raportările spontane din perioada de după punerea pe piață la copii/adolescenți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), date din raportări spontane (cu frecvență necunoscută - care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: reacții adverse la copii și adolescenți

Clasificarea pe sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului alimentar	Anorexie (pierdere a apetitului alimentar)		
Tulburări psihice		Iritabilitate, oscilații ale dispoziției, insomnie ³ , agitație*, anxietate, depresie și stare depresivă*, ticuri*.	Evenimente asociate suicidului, agresivitate, ostilitate, labilitate emoțională* psihoză (incluzând halucinații)*.	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, somnolență ²	Amețeli	Sincopă, tremor, migrenă parestezie*, hipoestezie*, crize convulsive**.	
Tulburări oculare		Midriază	Vedere încețoșată	
Tulburări cardiace			Palpitații, tahicardie sinusală, prelungirea intervalului QT**.	
Tulburări vasculare				Fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii toracice și mediastinale			Dispnee (vezi pct. 4.4)	
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale ¹ , vărsături, greață	Constipație, dispepsie		
Tulburări hepatobiliare			Concentrații crescute ale bilirubinei serice*	Valori anormale/crescute ale

				testelor funcționale hepatice, icter, hepatită, afectare hepatică, insuficiență hepatică acută*.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită, Prurit, Erupție cutanată tranzitorie	Hiperhidroză, Reacții alergice	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Ezitare la urinat, Retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Priapism, Durere la nivelul organelor genitale masculine
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, Letargie, Durere toracică (vezi pct. 4.4)	Astenie	
Investigații diagnostice	Creșterea tensiunii arteriale ⁴ , creșterea frecvenței bătăilor cardiace ⁴	Scădere în greutate		

¹Include, de asemenea, durere abdominală superioară, disconfort gastric, disconfort abdominal și disconfort epigastric.

²Include, de asemenea, sedare.

³Include insomnia inițială, mijlocie și terminală (trezirea foarte devreme).

⁴Constatările în ceea ce privește tensiunea arterială și ritmul cardiac se bazează pe evaluarea semnelor vitale.

*vezi pct 4.4.

** vezi pct 4.4 și 4.5.

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă prin intermediul CYP2D6 (ML)

Următoarele reacții adverse au apărut la cel puțin 2% dintre pacienții cu activitate enzimatică lentă de metabolizare (ML) prin intermediul CYP2D6 și au fost semnificativ mai frecvente statistic la acești pacienți, comparativ cu pacienții cu activitate enzimatică rapidă de metabolizare prin intermediul CYP2D6 (MR): scădere a apetitului alimentar (24,1% ML, 17,0% MR); insomnie combinată (incluzând insomnie, insomnie de trezire în timpul nopții și insomnie de adormire, 14,9% ML și 9,7% MR); depresie combinată (incluzând depresie, depresie majoră, simptome depresive, stare depresivă și disforie, 6,5% ML și 4,1% MR); scădere în greutate (7,3% ML, 4,4% MR); constipație (6,8% ML, 4,3% MR); tremor (4,5% ML, 0,9% MR); sedare (3,9% ML, 2,1% MR); excoriații (3,9% ML, 1,7% MR); enurezis (3,0% ML, 1,2% MR); conjunctivită (2,5% ML, 1,2% MR); sincopă (2,5% ML, 0,7% MR); trezire matinală (2,3% ML, 0,8% MR); midriază (2,0% ML, 0,6% MR). Următoarea reacție, deși nu îndeplinește criteriile enunțate, este demnă de luat în considerare: tulburare de anxietate generalizată (0,8% ML și 1,0% MR). Suplimentar, în studii clinice cu o durată de până la 10 săptămâni, scăderea în greutate a fost mai pronunțată la pacienții ML (în medie 0,6 kg la MR și 1,1 kg la ML).

Adulți

Sumarul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice privind ADHD la adulți, următoarele aparate, sisteme și organe au avut cea mai ridicată frecvență a reacțiilor adverse în timpul tratamentului cu atomoxetină: gastrointestinal, sistemul nervos și tulburările psihice. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) raportate au fost reprezentate de scăderea apetitului alimentar (14,9%), insomnie (11,3%), cefalee (16,3%), uscăciunea gurii (18,4%) și senzație de greață (26,7%). Majoritatea acestor reacții adverse au avut o severitate ușoară sau moderată, majoritatea reacțiilor adverse raportate cel mai frecvent ca fiind severe au fost senzația de greață, insomnia, fatigabilitatea și cefaleea. Acuzele legate de retenția urinară sau de ezitarea la urinat trebuie considerate a avea o potențială legătură cu tratamentul cu atomoxetină.

Următorul tabel al reacțiilor adverse se bazează pe raportările evenimentelor adverse și pe investigațiile diagnostice din cadrul studiilor clinice și pe raportările spontane de după punerea pe piață, la adulți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/10$ și $< 1/100$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2. Reacții adverse la adulți

Clasificarea pe sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar			
Tulburări psihice	Insomnie ²	Agitație*, libido scăzut, tulburări ale somnului, depresie și stare depresivă*, anxietate.	Evenimente asociate suicidului*, agresivitate, ostilitate și labilitate emoțională*, neliniște, ticuri*	Psihoză (incluzând halucinații)*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, disgeuzie, parestezie, somniațență (incluzând sedare), tremor	Sincopă, migrenă, hipoestezie*.	Crize convulsive**
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	
Tulburări cardiace		Palpitații, Tachicardie	Prelungirea intervalului QT*.	
Tulburări vasculare		Hiperemie facială tranzitorie, Bufeuri	Extremități reci	Fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii,			Dispnee (vezi pct. 4.4)	

toracice și mediastinale				
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie, greață	Durere abdominală ¹ , constipație, dispepsie, flatulență, vomă.		
Tulburări hepatobiliare				Valori anormale/ crescute ale testelor funcționale hepatice, icter, hepatită, afectare hepatică, insuficiență hepatică acută, concentrații crescute ale bilirubinei serice*
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat		Dermatită, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie	Reacții alergice ⁴ , prurit, urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Spasme musculare	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, Polakiurie Ezitare la urinat, Retenție urinară	Urgență la urinat	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Dismenoree, tulburări de ejaculare, disfuncție erectilă, prostatită, durere la nivelul organelor genitale masculine	Tulburări de ejaculare, menstruație neregulată, orgasm anormal	Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, Fatigabilitate, letargie, frisoane, stare de nervozitate, iritabilitate, senzație de sete	Senzație de frig, Durere în piept (vezi pct. 4.4)	
Investigații diagnostice	Creștere a tensiunii arteriale ³ , Creștere a bătăilor cardiace ³	Scădere în greutate		

¹Include, de asemenea, durere abdominală superioară, disconfort gastric, disconfort abdominal și disconfort epigastric.

² Include insomnia inițială, mijlocie și terminală (trezirea foarte devreme).

³ Constatările în ceea ce privește tensiunea arterială și ritmul cardiac se bazează pe măsurătoarea semnelor vitale.

⁴ Include reacții anafilactice și angioedem.

*vezi pct 4.4.

** vezi pct 4.4 și 4.5.

Metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă (ML) prin intermediul CYP2D6

Următoarele reacții adverse au fost raportate la cel puțin 2% dintre pacienții metabolizatori cu activitate enzimatică lentă (ML) prin intermediul CYP2D6 și au fost semnificativ statistic mai frecvente în cazul pacienților metabolizatori cu activitate enzimatică lentă comparativ cu pacienții cu activitate enzimatică rapidă de metabolizare (MR) prin intermediul CYP2D6: vedere încețoșată (3,9% ML, 1,3% MR), uscăciune a gurii (34,5% ML, 17,4% MR), constipație (11,3% ML, 6,7% MR), agitație (4,9% ML, 1,9% MR), apetit alimentar scăzut (23,2% ML, 14,7% MR), tremor (5,4% ML, 1,2% MR), insomnie (19,2% ML, 11,3% MR), tulburări ale somnului (6,9% ML, 3,4% MR), insomnie de trezire în timpul nopții (5,4% ML, 2,7% MR), insomnie terminală (3 % ML, 0,9% MR), retenție urinară (5,9% ML, 1,2% MR), disfuncție erectilă (20,9% ML, 8,9% MR), tulburări de ejaculare (6,1% ML, 2,2% MR), hiperhidroză (14,8% ML, 6,8% MR), senzație de frig periferică (3% ML, 0,5% MR).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

În perioada după punerea pe piață, au existat raportări de cazuri de supradozaj acut și cronic, non-letale, cu atomoxetină administrată în monoterapie. Cele mai frecvent raportate simptome care au însoțit supradozajul acut și cronic au fost simptomele gastrointestinale, somnolența, amețelile, tremurul și comportamentul anormal. Au fost raportate, de asemenea, hiperactivitate și agitație. De asemenea, au fost observate semne și simptome concordante cu stimularea ușoară până la moderată a sistemului nervos simpatic (de exemplu, tahicardie, creștere a tensiunii arteriale, midriază, xerostomie) și au fost primite raportări de prurit și erupție cutanată tranzitorie. Cele mai multe evenimente au fost ușoare până la moderate. În unele cazuri de supradozaj cu atomoxetină, s-au raportat convulsii și, foarte rar, prelungirea intervalului QT. De asemenea, au fost raportate cazuri letale de supradozaj acut, care au implicat ingerarea concomitentă de atomoxetină și a cel puțin unui alt medicament. Există experiență limitată, din studii clinice, privind supradozajul cu atomoxetină.

Tratament

Trebuie menținută permeabilitatea căilor respiratorii. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă pentru limitarea absorbției, dacă pacientul se prezintă la medic în cel mult 1 oră de la ingestie. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a funcțiilor vitale, împreună cu măsurile simptomatice și de susținere corespunzătoare. Pacientul va fi menținut sub observație timp de minim 6 ore. Deoarece atomoxetina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice, simpatomimetice cu acțiune centrală.
Codul ATC: N06BA09.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Atomoxetina este un inhibitor foarte selectiv și puternic al transportorului presinaptic al noradrenalinei, presupusul său mecanism de acțiune, fără să afecteze direct transportorii serotoninei sau dopaminei. Atomoxetina are afinitate minimă pentru alți receptori noradrenergici sau pentru alți transportori sau receptori ai neurotransmițătorilor. Atomoxetina are doi metaboliți principali rezultați prin oxidare: 4-hidroxiatomoxetină și N-demetilatatomoxetină. 4-hidroxiatomoxetina este echivalentă cu atomoxetina, ca inhibitor al transportorului noradrenalinei, dar, spre deosebire de atomoxetină, acest metabolit exercită și o oarecare activitate inhibitorie asupra transportatorului de serotonină. Totuși, orice efect asupra acestui transportor este probabil minim, deoarece majoritatea 4-hidroxiatomoxetinei este metabolizată în continuare, astfel încât circulă în plasmă la concentrații mult mai mici (1% din concentrația de atomoxetină, la metabolizatorii rapizi și 0,1% din concentrația de atomoxetină la metabolizatorii lenți). N-demetilatatomoxetina are o activitate farmacologică substanțial mai mică în comparație cu atomoxetina. Circulă în plasmă în concentrații mici la metabolizatorii cu activitate enzimatică rapidă și în concentrații comparabile cu ale medicamentului nemodificat la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă la starea de echilibru.

Atomoxetina nu este un psihostimulant și nu este un derivat de amfetamină. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la adulți, cu privire la potențialul consum abuziv, în cadrul căruia s-au urmărit efectele atomoxetinei comparativ cu placebo, atomoxetina nu s-a asociat cu un tip de răspuns care să sugereze proprietăți stimulante sau euforizante.

Eficacitate și siguranță clinică

Copii și adolescenți

Atomoxetina a fost investigată în studii clinice care au inclus peste 5000 copii și adolescenți cu ADHD. Eficacitatea atomoxetinei în tratamentul de atac al ADHD a fost stabilită inițial în șase studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu o durată de șase până la nouă săptămâni. Semnele și simptomele de ADHD au fost evaluate prin compararea modificărilor medii între momentul inițierii tratamentului și încheierea tratamentului la pacienții tratați cu atomoxetină și la cei cărora li s-a administrat placebo. În fiecare dintre aceste șase studii, atomoxetina a fost semnificativ statistic superioară în reducerea semnelor și simptomelor de ADHD, comparativ cu placebo.

În plus, eficacitatea atomoxetinei în menținerea răspunsului a fost demonstrată într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durată de un an, la peste 400 pacienți copii și adolescenți, care s-a desfășurat, în principal, în Europa (aproximativ 3 luni de tratament de atac după modelul deschis, urmat de 9 luni de tratament de întreținere, dublu-orb, controlat placebo). Proporția de pacienți care au înregistrat recăderi după un an a fost de 18,7% și 31,4% (atomoxetină, respectiv placebo). După un an de tratament cu atomoxetină, pacienții care au continuat tratamentul cu atomoxetină încă 6 luni au fost mai puțin predispuși la recăderi sau la reinstalarea parțială a simptomatologiei, decât cei care au întrerupt tratamentul cu substanța activă și li s-a administrat în continuare placebo (2% față de 12%). În cazul tratamentului de lungă durată la copii și adolescenți, trebuie efectuată evaluarea periodică a beneficiilor tratamentului.

Atomoxetina a fost eficace în cazul administrării în priză unică zilnică și în mai multe prize, administrate dimineața și după-amiaza târziu/la începutul serii. Atomoxetina, administrată o dată pe zi, a demonstrat o scădere mai mare, semnificativă statistic, a severității simptomelor ADHD în comparație cu placebo, potrivit aprecierii cadrelor didactice și a părinților.

Studii cu comparator activ

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durată de 6 săptămâni la copii și adolescenți, care a testat non-inferioritatea atomoxetinei față de un comparator standard de metilfenidat cu eliberare prelungită, comparatorul a fost asociat cu rate de răspuns superioare față de atomoxetină. Procentul de pacienți clasificați ca respondenți a fost de 23,5% (placebo), 44,6%

(atomoxetină) și 56,4% (metilfenidat). Atât atomoxetina cât și comparatorul au fost statistic superioare comparativ cu placebo și metilfenidatul a fost statistic superior atomoxetinei (p=0,016). Cu toate acestea, acest studiu a exclus pacienții non-responsivi la terapia cu medicație stimulantă.

Populația adultă

Atomoxetina a fost studiată în cadrul studiilor clinice în cazul a peste 4800 adulți care au îndeplinit criteriile de diagnosticare DSM-IV pentru ADHD. Eficacitatea de scurtă durată a atomoxetinei în cazul tratamentului adulților a fost stabilită în cadrul a șase studii randomizate, de tip dublu-orb, placebo controlate cu o durată cuprinsă între zece și șaisprezece săptămâni. Semnele și simptomele ADHD au fost evaluate prin compararea modificării medii dintre momentul inițial și momentul final la pacienții tratați cu atomoxetină și la cei cărora li s-a administrat placebo. În fiecare dintre aceste șase studii, atomoxetina a fost semnificativ statistic superioară în reducerea semnelor și simptomelor de ADHD, comparativ cu placebo (Tabelul 3). Pacienții tratați cu atomoxetină au prezentat îmbunătățiri semnificativ statistic mai mari în ceea ce privește impresia clinică globală a severității (CGI-S) la momentul final comparativ cu pacienții tratați cu placebo în toate cele 6 studii de scurtă durată și au prezentat, de asemenea, îmbunătățiri semnificativ statistic mai mari în ceea ce privește activitățile obișnuite zilnice pe fondul ADHD în 3 dintre studiile de scurtă durată în care a fost evaluat acest aspect (Tabelul 3). Eficacitatea pe termen lung a fost confirmată în cadrul a 2 studii placebo controlate cu o durată de 6 luni, însă nu a fost demonstrată în cadrul unui al treilea studiu (Tabelul 3).

Tabelul 3: Măsurători ale modificărilor medii referitoare la eficacitate în cadrul studiilor controlate placebo.

		Modificări față de momentul inițial în cazul pacienților cu cel puțin o valoare succesivă valorii de la momentul inițial (LOCF)						
			Scala de evaluare CAARS-Inv:SV sau AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Studiu	Tratament	N	Modificare medie	Valoarea p	Modificare medie	Valoarea p	Modificare medie	Valoarea p
Studii de scurtă durată								
LYAA	ATX	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	<0,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
Studii pe termen lung								
LYBV	ATX	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
	PBO	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
	PBO	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
	PBO	120	-8,3		-0,7		-	

Abrevieri: AAQoL = punctajul total referitor la calitatea vieții adulților asociată ADHD; AISRS = punctajul total pe scala de evaluare de către investigator a simptomelor ADHD la adulți; ATX = atomoxetină; CAARS-Inv:SV = Scala de evaluare Connors a ADHD la adulți, evaluare realizată de investigator, versiune de screening Scorul Total al Simptomelor ADHD; CGI-S = impresia clinică globală a severității; LOCF = ultima observație reportată; PBO = placebo.

^a scalele simptomelor ADHD; rezultatele indicate pentru studiul LYBY corespund AISRS; rezultatele pentru toate celelalte corespund CAARS-Inv:SV.

În cadrul analizelor referitoare la sensibilitate realizate cu metoda observației de la momentul inițial reportate pentru pacienții fără nicio măsurătoare ulterioară momentului inițial (respectiv, toți pacienții tratați), rezultatele au fost în conformitate cu rezultatele indicate în Tabelul 3.

În cadrul analizelor referitoare la răspunsul semnificativ din punct de vedere clinic din toate cele 6 studii de scurtă durată și ambele studii pe termen scurt cu rezultate favorabile, utilizând o varietate de definiții *a priori* și *post hoc*, pacienții tratați cu atomoxetină au prezentat rate mai mari de răspuns semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu pacienții tratați cu placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4 Numărul (n) și procentul de pacienți care întrunesc criteriile de răspuns în cadrul studiilor grupate placebo controlate

Grup Tratament	Răspuns definit prin îmbunătățirea cu cel puțin 1 punct a CGI-S			Răspuns definit prin îmbunătățirea cu 40% a CAARS-Inv:SV la momentul final		
	N	n (%)	Valoare p	N	n (%)	Valoare p
Studii grupate de scurtă durată^a						
ATX	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
Studii grupate pe termen lung^a						
ATX	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

^aInclude toate studiile din Tabelul 3 cu excepția următoarelor: o analiză succintă a răspunsului CGI-S exclude cele 2 studii referitoare la pacienții cu tulburări comorbide (LYBY, LYDQ); Analiza răspunsului CAARS în studiile de scurtă durată exclude 1 studiu în care CAARS nu a fost realizat (LYBY).

În două studii de scurtă durată, pacienții cu ADHD și alcoolism comorbid sau anxietate socială au fost analizați, iar simptomele ADHD s-au ameliorat în ambele studii. În cadrul studiului referitor la consumul în exces de alcool comorbid, nu au existat diferențe între atomoxetină și placebo în ceea ce privește comportamentul asociat consumului de alcool. În cadrul studiului referitor la anxietatea comorbidă, aceasta nu s-a agravat odată cu tratamentul cu atomoxetină.

Eficacitatea atomoxetinei în menținerea răspunsului în ceea ce privește simptomele a fost demonstrată în cadrul unui studiu în care, după o perioadă inițială de tratament activ de 24 săptămâni, pacienții care au întrunit criteriile pentru un răspuns semnificativ din punct de vedere clinic (definit prin îmbunătățirea punctajelor CAARS-Inv:SV și CGI-S) au fost randomizați pentru a li se administra atomoxetină sau placebo pe o perioadă suplimentară de 6 luni de tratament dublu-orb. Procente mai ridicate de pacienți tratați cu atomoxetină au întrunit criteriile de menținere a răspunsului semnificativ din punct de vedere clinic la finalul celor 6 luni comparativ cu pacienții tratați cu placebo (64,3% comparativ cu 50,0%; p=0,001). Pacienții tratați cu atomoxetină au arătat o mai bună menținere statistic semnificativă în ceea ce privește activitățile zilnice comparativ cu pacienții tratați cu placebo indicată printr-o modificare medie mai mică în ceea ce privește punctajul total referitor la calitatea vieții adulților asociată ADHD (AAQoL) la un interval de 3 luni (p=0,003) și la un interval de 6 luni (p=0,002).

Studiu asupra QT/QTc

Un studiu aprofundat asupra QT/QTc, efectuat la subiecți adulți sănătoși cu metabolizare redusă la nivelul CYP2D6 (ML), la doze până la 60 mg atomoxetină de două ori pe zi, a demonstrat că la concentrații maxime așteptate, efectul atomoxetinei asupra intervalului QTc nu a diferit semnificativ comparativ cu placebo. S-a observat o creștere ușoară a intervalului QTc odată cu creșterea concentrației de atomoxetină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica atomoxetinei la copii și adolescenți este similară cu cea a adulților. Farmacocinetica atomoxetinei nu a fost evaluată la copiii cu vârsta sub 6 ani.

Absorbție

După administrarea orală, atomoxetina se absoarbe rapid și aproape complet, atingând o medie a concentrației plasmatice maxime observate (C_{max}) la aproximativ 1-2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a atomoxetinei, după administrarea orală, este cuprinsă între 63% și 94%, depinzând de diferențele inter-individuale ale metabolizării minore de la nivelul primului pasaj hepatic. Atomoxetina se poate administra cu sau fără alimente.

Distribuție

Atomoxetina este larg distribuită și este legată în proporție mare (98%) de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare

Atomoxetina este metabolizată, în principal, prin intermediul căii enzimatică a citocromului P450 2D6 (CYP2D6). Persoanele care prezintă o activitate redusă a acestei căi de metabolizare (metabolizatori cu activitate enzimatică lentă) reprezintă aproximativ 7% din totalul populației de origine caucaziană și au concentrații plasmatice crescute ale atomoxetinei, comparativ cu cei care au activitate normală a acestei căi de metabolizare (metabolizatori cu activitate enzimatică rapidă). La metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, ASC a atomoxetinei este de aproximativ 10 ori mai mare, iar C_{max} este de aproximativ 5 ori mai mare decât în cazul celor cu activitate enzimatică rapidă de metabolizare. Metabolitul principal, obținut prin oxidare, este 4-hidroxiatomoxetina, care este rapid glucurono-conjugată. 4-hidroxiatomoxetina este echipotentă cu atomoxetina, dar circulă în plasmă în concentrații mult mai mici. Cu toate că 4-hidroxiatomoxetina se formează, în special prin intermediul CYP2D6, la persoanele cu activitate slabă a CYP2D6, 4-hidroxiatomoxetina se poate forma prin intermediul altor enzime ale citocromului P450, dar cu o rată mai lentă. Atomoxetina, la doze terapeutice, nu inhibă sau induce CYP2D6.

Enzimele citocromului P450

Atomoxetina nu a determinat inhibarea sau inducerea semnificativă clinic a enzimelor citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 și CYP2C9.

Eliminare

Valoarea medie a timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atomoxetinei, după administrarea orală, este 3,6 ore la metabolizatorii cu activitate enzimatică rapidă și 21 ore la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă. Atomoxetina se excretă, în special sub formă de 4-hidroxiatomoxetină-O-glucurono-conjugat, în principal în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica atomoxetinei este liniară în intervalul de doze studiat, atât la pacienți metabolizatori cu activitate enzimatică rapidă cât și la cei cu activitate enzimatică lentă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică determină reducerea clearance-ului atomoxetinei, creșterea expunerii la atomoxetină (ASC este crescută de 2 ori în insuficiența hepatică moderată și de 4 ori în insuficiența hepatică severă) și un timp de înjumătățire plasmatică prelungit al medicamentului, comparativ cu voluntarii sănătoși, care au același genotip CYP2D6 de metabolizator cu activitate enzimatică rapidă. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Clasa Child-Pugh B și C) trebuie ajustate dozele inițiale și dozele de întreținere (vezi pct. 4.2).

Concentrațiile plasmatice medii de atomoxetină în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal (BRST) au fost, în general, mai mari decât creșterea medie a valorilor la voluntarii sănătoși, evidențiate prin C_{max} (diferență de 7%) și $ASC_{0-\infty}$ (diferență de aproximativ 65%). După ajustările în funcție de greutate, diferențele între cele două grupuri sunt minime. La pacienți cu BRST,

farmacocinetica atomoxetinei și a metaboliților săi sugerează că nu ar fi necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare. Datorită limitării dozelor, impusă de răspunsul clinic al animalelor (sau a răspunsului farmacologic exagerat), în combinație cu diferențele metabolice dintre specii, dozele maxime tolerate la animalele utilizate în studiile non-clinice, au determinat expuneri similare sau ușor superioare celor obținute la pacienții metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6 și cărora li s-a administrat doza zilnică maximă recomandată.

A fost efectuat un studiu la șobolani tineri, pentru a evalua efectele atomoxetinei asupra creșterii și asupra dezvoltării neuro-comportamentale și sexuale. Au fost observate ușoare întârzieri în dezvoltarea vaginului la femele (toate dozele) și separarea prepuțului la masculi (≥ 10 mg/kg și zi) precum și ușoare scăderi ale greutateii epididimului și ale numărului de spermatozoizi (≥ 10 mg/kg și zi); cu toate acestea, nu au existat efecte asupra fertilității sau a performanței reproductive. La om, semnificația acestor observații nu este cunoscută.

La femelele de iepure gestante s-au administrat prin gavaj până la 100 mg atomoxetină/kg și zi în timpul perioadei de organogeneză. La această doză, în 1 din 3 studii, s-au observat scăderi ale numărului de feți vii, creșteri ale resorbției timpurii a produsului de concepție, ușoare creșteri ale incidenței de cazuri de arteră carotidă cu origine atipică sau arteră subclavie absentă. Aceste modificări au fost observate la doze care au determinat o ușoară toxicitate maternă. Incidența acestor modificări este în limitele valorilor de control cunoscute. Doza care nu a determinat nici unul din efectele prezentate este 30 mg/kg și zi. La iepuri, expunerea (ASC) la atomoxetină liberă, la o doză de 100 mg/kg și zi, a fost de aproximativ 3,3 ori mai mare (pentru cei cu metabolism lent prin intermediul CYP2D6), respectiv de 0,4 ori mai mare (pentru cei cu metabolism rapid prin intermediul CYP2D6) decât la om, la doza maximă zilnică de 1,4 mg/kg și zi. Semnificația acestor observații, dintr-unul din cele 3 studii efectuate la iepure este echivocă, iar relevanța sa pentru om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb pregelatinizat
Stearat de magneziu

Atomoxetină Zentiva Concentrație	Corpul capsulei	Capacul capsulei
10 mg	Dioxid de titan (E171), Gelatină	Dioxid de titan (E171), Gelatină
18 mg	Dioxid de titan (E171), Gelatină	Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fier (E172) Gelatină
25 mg	Dioxid de titan (E171), Gelatină	Dioxid de Titan (E171), Indigotină-FD&C Blue 2 (E132), Gelatină
40 mg	Dioxid de Titan (E171), Indigotină-FD&C Blue 2 (E132), Gelatină	Dioxid de Titan (E171), Indigotină-FD&C Blue 2 (E132), Gelatină
60 mg	Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fier (E172) Gelatină	Dioxid de Titan (E171), Indigotină-FD&C Blue 2 (E132), Gelatină

80 mg	Dioxid de titan (E171), Gelatină	Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fier (E172) Gelatină
100 mg	Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fier (E172) Gelatină	Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fier (E172) Gelatină

Cerneală neagră 10A1 ((glazură Shellac 45% (20% esterificată) în etanol, Oxid negru de fier (E172), Propilenglicol (E1520), Hidroxid de amoniu 28% (E527)).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-Aclar-PVC / Al, cutie.

7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu sunt prevăzute pentru a fi deschise. Atomoxetina este un iritant ocular. În eventualitatea în care conținutul capsulelor vine în contact cu ochii, ochiul afectat trebuie spălat imediat cu apă din abundență și este necesar consult medical. Măinile și orice suprafață potențial contaminată trebuie spălate cât mai curând posibil.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11393/2019/01-08

11394/2019/01-08

11395/2019/01-08

11396/2019/01-08

11397/2019/01-08

11398/2019/01-08

11399/2019/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Septembrie 2014
Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2019