

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atomoxetine AmaroX 10 mg tvrdé tobolky
Atomoxetine AmaroX 18 mg tvrdé tobolky
Atomoxetine AmaroX 25 mg tvrdé tobolky
Atomoxetine AmaroX 40 mg tvrdé tobolky
Atomoxetine AmaroX 60 mg tvrdé tobolky
Atomoxetine AmaroX 80 mg tvrdé tobolky
Atomoxetine AmaroX 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 10 mg atomoxetinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 18 mg atomoxetinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 25 mg atomoxetinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 40 mg atomoxetinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 60 mg atomoxetinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 80 mg atomoxetinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetin-hydrochlorid odpovídající 100 mg atomoxetinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Atomoxetine AmaroX 10 mg tvrdé tobolky

Bílé neprůhledné/bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 5 s potiskem „I“ na víčku a „105“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Atomoxetine AmaroX 18 mg tvrdé tobolky

Žluté/bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 4 s potiskem „I“ na víčku a „106“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Atomoxetine AmaroX 25 mg tvrdé tobolky

Modré neprůhledné/bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 3 s potiskem „I“ na víčku a „107“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Atomoxetine AmaroX 40 mg tvrdé tobolky

Modré neprůhledné/modré neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 s potiskem „I“ na víčku a „108“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Atomoxetine AmaroX 60 mg tvrdé tobolky

Modré neprůhledné/žluté tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 s potiskem „I“ na víčku a „109“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Atomoxetine AmaroX 80 mg tvrdé tobolky

Hnědé neprůhledné/bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 s potiskem „I“ na víčku a „110“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Atomoxetine AmaroX 100 mg tvrdé tobolky

Hnědé neprůhledné/hnědé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 1 s potiskem „I“ na víčku a „111“ na těle, naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Atomoxetine AmaroX je jako součást komplexního léčebného programu indikován k léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*) u dětí od 6 let, dospívajících a dospělých. Léčba musí být zahájena specialistou na léčbu ADHD, jako je pediatr, psychiatr se specializací na děti a dospívající nebo psychiatr. Diagnóza má být stanovena podle současných kritérií DSM nebo pokynů v ICD.

U dospělých mají být potvrzeny příznaky ADHD přetrvávající již z dětství. Je vhodné potvrzení třetí stranou a léčba přípravkem Atomoxetine AmaroX nemá být zahájena, pokud je ověření příznaků ADHD v dětství nejisté. Diagnózu nelze stanovit pouze na základě přítomnosti jednoho nebo několika příznaků ADHD. Na základě klinického zhodnocení mají mít pacienti ADHD přinejmenším střední závažnosti projevující se alespoň středně těžkým funkčním postižením ve dvou nebo více oblastech (např. sociální, akademické a/nebo pracovní fungování), které ovlivňuje několik oblastí života jedince.

Doplňkové informace pro bezpečné použití tohoto přípravku:

Komplexní léčebný program obvykle zahrnuje psychologická, edukační a sociální opatření a je zaměřen na stabilizaci pacientů s behaviorálním syndromem charakterizovaným příznaky, které mohou zahrnovat dlouhodobou anamnézu krátkého udržení pozornosti, roztržitost, emoční labilitu, impulzivitu, středně těžkou až těžkou hyperaktivitu, drobné neurologické známky a abnormální EEG. Schopnost se učit může i nemusí být narušena.

Farmakologická léčba není indikována u všech pacientů s tímto syndromem a rozhodnutí o použití přípravku musí být založeno na pečlivém zhodnocení závažnosti příznaků a funkčního omezení pacienta ve vztahu k jeho věku a přetrvávání příznaků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Atomoxetine AmaroX se podává v jedné denní dávce ráno. U pacientů, u kterých se nedosáhne uspokojivé klinické odpovědi [snášenlivost (např. nauzea nebo somnolence) nebo účinnost] při užívání přípravku Atomoxetine AmaroX v jedné denní dávce, může být přínosné užívání 2x denně v rovnoměrně rozdělených dávkách ráno a pozdě odpoledne nebo časně navečer.

Pediatrická populace

Dávkování u pediatrické populace s tělesnou hmotností až do 70 kg

Léčba přípravkem Atomoxetine AmaroX má být zahájena celkovou denní dávkou přibližně 0,5 mg/kg. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dní před vzestupnou titrací, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená udržovací dávka je přibližně 1,2 mg/kg/den (v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta a dostupných silách atomoxetinu). U dávek vyšších než 1,2 mg/kg/den nebyl pozorován žádný další přínos. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 1,8 mg/kg/den a celkových denních dávek nad 1,8 mg/kg nebyla systematicky hodnocena. V některých případech může být vhodné pokračovat v léčbě do dospělosti.

Dávkování u pediatrické populace s tělesnou hmotností vyšší než 70 kg

Léčba přípravkem Atomoxetine AmaroX se má zahájit celkovou denní dávkou 40 mg. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dní před vzestupnou titrací, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená udržovací dávka je 80 mg. U dávek vyšších než 80 mg nebyl pozorován žádný další

přínos. Maximální doporučená celková denní dávka je 100 mg. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 120 mg a celkových denních dávek nad 150 mg nebyla systematicky hodnocena.

Dospělí

Léčba přípravkem Atomoxetine Amarox se má zahájit celkovou denní dávkou 40 mg. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dní před vzestupnou titrací dávky, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená denní udržovací dávka je 80 mg až 100 mg. Maximální doporučená celková denní dávka je 100 mg. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 120 mg a celkových denních dávek nad 150 mg nebyla systematicky hodnocena.

Doplňující informace pro bezpečné použití tohoto přípravku:

Screeningové vyšetření před zahájením léčby:

Před předepsáním přípravku je nezbytné odebrat odpovídající anamnézu a provést výchozí vyšetření t kardiovaskulárního stavu pacienta včetně krevního tlaku a srdeční frekvence (viz body 4.3 a 4.4).

Průběžné sledování

Pravidelně má být monitorován kardiovaskulární stav pacienta a po každé úpravě dávky a následně nejméně každých 6 měsíců měřen a zaznamenáván krevní tlak a pulz. U pediatrických pacientů je doporučeno zaznamenávání hodnot do percentilového grafu. U dospělých mají být dodrženy současné doporučené postupy léčby hypertenze (viz bod 4.4).

Ukončení léčby

V průběhu klinického programu nebyly popsány výrazné příznaky z vysazení. V případě signifikantních nežádoucích účinků může být atomoxetin vysazen náhle, jinak se přípravek vysazuje postupně v průběhu přiměřené doby.

Léčba přípravkem Atomoxetine Amarox nemusí být časově neomezená. V případě, kdy pacienti pokračují v léčbě atomoxetinem déle než 1 rok, má být provedeno opětovné vyhodnocení potřeby pokračující terapie, zejména pokud se u pacienta dosáhlo stabilní a uspokojivé odpovědi.

Zvláštní skupiny pacientů

Jaterní insuficience

U pacientů se středně těžkou jaterní insuficiencí (třída B dle Childa a Pugh) se mají úvodní a cílové dávky snížit na 50 % obvyklé dávky. U pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (třída C dle Childa a Pugh) se mají úvodní a cílové dávky snížit na 25 % obvyklé dávky (viz bod 5.2).

Insuficience ledvin

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin mají vyšší systémovou expozici atomoxetinu než zdraví lidé (vzestup asi o 65 %), nebyl však zjištěn žádný rozdíl, když byla expozice opravena na dávku v mg/kg. Přípravek Atomoxetine Amarox může být proto podáván pacientům s ADHD v terminálním stadiu onemocnění ledvin nebo s nižším stupněm insuficience ledvin v normálním dávkovacím režimu. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin může atomoxetin exacerbovat hypertenzi (viz bod 5.2).

Přibližně u 7 % pacientů kavkazského typu vykazuje genotyp odpovídající nefunkčnímu enzymu CYP2D6 (tzv. pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6). Expozice atomoxetinu je u pacientů s tímto genotypem několikanásobně vyšší ve srovnání s pacienty s funkčním enzymem. Pomalí metabolizátoři jsou proto vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků (viz bod 4.8 a 5.2). U pacientů se známým genotypem pomalých metabolizátorů má být proto zvážena nižší zahajovací dávka a její pomalejší zvyšování.

Starší populace: Použití atomoxetinu u pacientů nad 65 let nebylo systematicky hodnoceno.

Pediatrická populace mladší 6 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Atomoxetine Amarox u dětí mladších šesti let nebyla stanovena. Přípravek Atomoxetine Amarox se proto nemá používat u dětí do 6 let (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání. Přípravek Atomoxetine Amarox může být podáván nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Atomoxetin se nesmí užívat v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Atomoxetin se nesmí užívat minimálně 2 týdny po vysazení léčby IMAO. Léčba IMAO nesmí být zahájena v době kratší než 2 týdny po vysazení atomoxetinu.

Atomoxetin se nesmí používat u pacientů s glaukodem s úzkým úhlem, protože v klinických studiích bylo užívání atomoxetinu spojeno se zvýšeným výskytem mydriázy.

Atomoxetin se nesmí používat u pacientů se závažnými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními poruchami (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití – Kardiovaskulární účinky“). Závažné kardiovaskulární poruchy mohou zahrnovat těžkou hypertenzi, srdeční selhání, arteriální okluzivní chorobu, anginu pectoris, hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadu, kardiomyopatie, infarkt myokardu, potenciálně život ohrožující arytmie a kanálopatie (poruchy způsobené dysfunkcí iontových kanálů). Závažné cerebrovaskulární poruchy zahrnují cerebrální aneurysma nebo cévní mozkovou příhodu.

Atomoxetin se nesmí používat u pacientů s feochromocytomem nebo anamnézou feochromocytomu (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití – Kardiovaskulární účinky“).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Serotoninový syndrom:

Po současném užívání atomoxetinu s jinými serotonergními léčivými přípravky (např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu [SNRI], selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu [SSRI], jiné SNRI, triptany, opioidy a tricyklická a tetracyklická antidepresiva) byl hlášen serotoninový syndrom. Pokud je současné užívání atomoxetinu se serotonergním léčivým přípravkem nezbytné, je důležité okamžitě rozpoznat příznaky serotoninového syndromu. Tyto příznaky mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

Pokud je podezření na serotoninový syndrom, musí být v závislosti na závažnosti příznaků zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby.

Sebevražedné chování

U pacientů léčených atomoxetinem bylo hlášeno sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky). Ve dvojité zaslepených klinických studiích bylo sebevražedné chování méně časté, ale bylo pozorováno s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících léčených atomoxetinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo, u nichž se takové případy nevyskytovaly. Ve dvojité zaslepených klinických studiích u dospělých nebyl rozdíl v četnosti výskytu sebevražedného chování mezi atomoxetinem a placebem. U pacientů léčených kvůli ADHD má být pečlivě sledován nový výskyt nebo zhoršení sebevražedného chování.

Náhlá smrt a preexistující srdeční abnormality

U pacientů se strukturálními srdečními abnormalitami, kteří užívali atomoxetin v běžných dávkách, byla hlášena náhlá smrt. Ačkoli některé závažné srdeční strukturální abnormality samotné s sebou nesou zvýšené riziko náhlé smrti, má být atomoxetin používán u pacientů se známými závažnými srdečními strukturálními abnormalitami pouze se zvýšenou opatrností a po konzultaci s kardiologem.

Kardiovaskulární účinky

Atomoxetin může ovlivnit srdeční tep a krevní tlak.

U většiny pacientů užívajících atomoxetin se vyskytuje mírný vzestup tepové frekvence (průměrně < 10 úderů/min) a/nebo zvýšení krevního tlaku (průměrně < 5 mm Hg) (viz bod 4.8).

Kombinované údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií ADHD nicméně ukazují, že se přibližně u 8-12 % dětí a dospívajících a 6-10 % dospělých objevily výraznější změny tepové frekvence (20 úderů za minutu a více) a krevního tlaku (15-20 mmHg nebo více). Analýzy těchto údajů z klinických studií ukázaly, že přibližně u 15-26 % dětí a dospívajících a 27-32 % dospělých, u kterých dochází k těmto změnám krevního tlaku a tepové frekvence v průběhu léčby atomoxetinem, se projevilo jejich přetrvávající nebo progresivní zvýšení. Dlouhodobé setrvalé změny krevního tlaku mohou potenciálně přispívat ke klinickým následkům, jako je hypertrofie myokardu.

Z těchto důvodů je nutné u pacientů, u kterých se zvažuje léčba atomoxetinem, provést pečlivé zhodnocení anamnézy a fyzikální vyšetření eventuální přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, pokud počáteční nálezy naznačují předchozí nebo současné onemocnění, je nutné další vyšetření kardiologem.

Před zahájením léčby, v průběhu léčby, po každé úpravě dávky a následně nejméně každých 6 měsíců se doporučuje měření a zaznamenání krevního pulsu a tlaku, aby mohla být odhalena případná klinicky významná zvýšení. U pediatrických pacientů je doporučeno zaznamenávání hodnot do percentilového grafu. U dospělých mají být dodrženy současné doporučené postupy léčby hypertenze.

Atomoxetin nemá být používán u pacientů se závažnými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními onemocněními (viz bod 4.3. „Kontraindikace – Závažné kardiovaskulární a cerebrovaskulární poruchy“). Atomoxetin má být používán s opatrností u pacientů, u kterých může zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence zhoršit základní onemocnění, jako jsou pacienti s hypertenzí, tachykardií nebo kardiovaskulárním či cerebrovaskulárním onemocněním.

Pacienti, u kterých dojde v průběhu léčby atomoxetinem k rozvoji příznaků jako jsou palpitace, námahová bolest na hrudi, nevysvětlená synkopa, dyspnoe nebo jiných příznaků naznačujících srdeční onemocnění, mají urychleně podstoupit vyšetření u kardiologa.

Mimo to má být atomoxetin používán se zvýšenou opatrností u pacientů s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze (viz body 4.5 a 4.8).

Protože byla hlášena také ortostatická hypotenze, musí se atomoxetin používat s opatrností u jakýchkoliv stavů, které mohou predisponovat k hypotenzi nebo u stavů, které jsou spojeny s náhlými změnami tepové frekvence nebo krevního tlaku.

Cerebrovaskulární účinky

Pacienti s dalšími rizikovými faktory pro rozvoj cerebrovaskulárních stavů (jako je kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, konkomitantní medikace zvyšující krevní tlak) mají být po zahájení léčby atomoxetinem při každé návštěvě zkontrolováni kvůli možným neurologickým známkám a příznakům.

Účinky na játra

Velmi vzácně bylo spontánně hlášeno poškození jater, které se projevovalo zvýšením hodnot jaterních enzymů a bilirubinu společně se žloutenkou. V některých velmi vzácných případech bylo také hlášeno závažné poškození jater, včetně akutního jaterního selhání. Léčba atomoxetinem se u pacientů se žloutenkou nebo laboratorně prokázaným poškozením jater musí ukončit a nesmí již být znovu zahájena.

Psychotické nebo manické příznaky

Atomoxetin v běžných dávkách může u pacientů bez předchozí anamnézy psychotického onemocnění nebo mánie vyvolat rozvoj psychotických nebo manických příznaků, jako jsou halucinace, bludy, mánie nebo agitovanost. V případě rozvoje těchto příznaků má být zváženo případný kauzální vztah k atomoxetinu a má být zváženo ukončení léčby. Nelze vyloučit možnost, že atomoxetin exacerbuje preexistující psychotické nebo manické příznaky.

Agresivní chování, hostilita nebo emoční labilita

Hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byla v klinických studiích mnohem častěji pozorována u dětí, dospívajících a dospělých léčených atomoxetinem v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. Emoční labilita byla v klinických studiích častěji pozorována u dětí léčených atomoxetinem v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů má být pečlivě sledován nový výskyt nebo zhoršení agresivního chování, hostility nebo emoční lability.

U pediatrických pacientů byly hlášeny závažné případy, včetně hlášení o fyzickém napadení nebo vyhrožování a myšlenkách na ublížení ostatním. Rodiny a pečovatelé pediatrických pacientů léčených atomoxetinem musí být poučeni, aby okamžitě upozornili zdravotnického pracovníka, pokud zaznamenají významné změny nálady nebo vzorce chování, zejména po zahájení léčby nebo po změně dávky. U pacientů, u kterých došlo ke změnám chování, mají lékaři zhodnotit potřebu úpravy dávky nebo přerušení léčby.

Možné alergické reakce

I když méně často, byly u pacientů užívajících atomoxetin zaznamenány alergické reakce, včetně anafylaktické reakce, vyrážky, angioneurotického edému a kopřivky.

Epileptické záchvaty

Při podávání atomoxetinu jsou potenciálním rizikem epileptické záchvaty. Atomoxetin má být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze. Pokud se u pacienta objeví epileptický záchvat, nebo pokud se frekvence záchvatů zvýší a není-li přitom určena jiná příčina, má se zvážit přerušení léčby atomoxetinem.

Růst a celkový vývoj

Během léčby atomoxetinem má být u dětí a dospívajících sledován tělesný růst a celkový vývoj. Pacienti, u kterých je potřebná dlouhodobá léčba, mají být sledováni, a u dětí a dospívajících, u kterých nedochází k uspokojivému růstu nebo přírůstku tělesné hmotnosti, se má zvážit redukce dávky nebo přerušení léčby.

Údaje z klinických studií nenaznačují škodlivý vliv atomoxetinu na kognitivní funkce a sexuální zrání, avšak množství dostupných údajů týkajících se dlouhodobé léčby je omezené. Pacienti vyžadující dlouhodobou terapii proto mají být pečlivě sledováni.

Rozvoj nebo zhoršení komorbidní deprese, úzkosti a tiků

V kontrolované studii u pediatrických pacientů s ADHD a komorbidními chronickými motorickými tiky nebo Tourettovým syndromem nedošlo u pacientů léčených atomoxetinem ke zhoršení tiků ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. V kontrolované studii u dospívajících pacientů s ADHD a komorbidní depresivní poruchou nedošlo u pacientů léčených atomoxetinem ke zhoršení deprese ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Ve dvou kontrolovaných studiích (jedna u pediatrických pacientů a druhá u dospělých pacientů) u pacientů s ADHD a komorbidní úzkostnou poruchou nedošlo u pacientů léčených atomoxetinem ke zhoršení příznaků úzkosti ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

V postmarketingovém hlášení byla u pacientů užívajících atomoxetin hlášena úzkost a deprese nebo depresivní nálada vzácně a tiky velmi vzácně (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří jsou léčeni atomoxetinem pro ADHD, má být sledován výskyt nebo zhoršení příznaků úzkosti, depresivní nálady a deprese nebo tiků.

Pediatrická populace mladší šesti let

Atomoxetin nesmí být používán u pacientů mladších šesti let, protože v této věkové skupině nebyla stanovena účinnost ani bezpečnost.

Další terapeutické použití

Atomoxetin není určen k terapii depresivních epizod a/nebo úzkosti, protože výsledky klinických studií prováděných u dospělých u těchto stavů, bez přítomnosti ADHD, neprokázaly v porovnání s placebem žádný účinek (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Serotonerní přípravky

Atomoxetin musí být v kombinaci se serotonerními léčivými přípravky, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), opioidy jako tramadol a tetracyklickými nebo tricyklickými antidepresivy používán s opatrností, protože se zvyšuje riziko serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu (viz bod 4.4).

Účinek jiných přípravků na atomoxetin

IMAO

Atomoxetin se nesmí používat s inhibitory monoaminoxidázy (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP2D6 (SSRI (např. fluoxetin, paroxetin), chinidin, terbinafin)

U pacientů užívajících tyto přípravky může být expozice atomoxetinu zvýšena 6 až 8krát a $C_{ss\ max}$ vyšší 3 až 4krát, protože se primárně metabolizuje cestou CYP2D6. U pacientů, kteří užívají rovněž inhibitory CYP2D6, může být nutná pomalejší titrace a nižší konečná dávka atomoxetinu. Pokud po titraci na odpovídající dávku atomoxetinu dojde k zahájení nebo ukončení léčby inhibitorem CYP2D6, má být u pacienta vzhledem k možné potřebě úpravy dávky znovu vyhodnocena klinická odpověď a snášenlivost.

Vzhledem k neznámému riziku klinicky významného zvýšení expozice atomoxetinu *in vivo* je doporučena zvýšená opatrnost u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6, pokud je atomoxetin kombinován se silnými inhibitory enzymů cytochromu P450 jinými než CYP2D6.

Salbutamol (nebo jiní beta2 agonisté)

Atomoxetin je nutné podávat s opatrností pacientům léčeným vysokou dávkou salbutamolu (nebo jiných beta2 agonistů) podávanou pomocí nebulizace nebo systémově, protože může být potencován účinek salbutamolu na kardiovaskulární systém.

U této interakce byly zjištěny protichůdné nálezy. Systémově podaný salbutamol (600 µg i.v. v průběhu 2 hodin) v kombinaci s atomoxetinem (60 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů) indukoval zvýšení srdečního tepu a krevního tlaku. Tento účinek byl nejzřetelnější po počátečním současném podání salbutamolu a atomoxetinu, ale vrátil se zpět k původním hodnotám po 8 hodinách.. Nicméně v samostatné studii prováděné u dospělých zdravých Asijců, kteří byli rychlí metabolizátoři atomoxetinu, nebyly účinky standardní dávky inhalovaného salbutamolu (200 µg) na krevní tlak a srdeční frekvenci zvýšeny krátkodobým společným podáváním atomoxetinu (80 mg jednou denně po dobu 5 dnů). Srdeční frekvence byla po vícenásobné inhalaci salbutamolu (800 µg) obdobná v přítomnosti atomoxetinu i bez něj.

Při současném podávání těchto léků v případě významného zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku má být věnována pozornost sledování srdeční frekvence a krevního tlaku a může být na místě i úprava dávky buď atomoxetinu nebo salbutamolu (nebo jiných beta2 agonistů).

Existuje možnost zvýšeného rizika prodloužení QT intervalu při současném podávání atomoxetinu s jinými přípravky prodlužujícími QT interval (jako jsou neuroleptika, antiarytmika třídy IA a III, moxifloxacin, erythromycin, methadon, meflochin, tricyklická antidepresiva, lithium nebo cisaprid), přípravky způsobujícími poruchu rovnováhy elektrolytů (jako jsou thiazidová diuretika) a přípravky inhibujícími CYP2D6.

Při podávání atomoxetinu jsou potenciálním rizikem epileptické záchvaty. Atomoxetin má být podáván se zvýšenou opatrností při současném podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že snižují práh pro vznik záchvatů (jako jsou tricyklická antidepresiva nebo SSRI, neuroleptika, fenothiaziny nebo butyrofenon, meflochin, chlorochin, bupropion nebo tramadol) (viz bod 4.4). Mimoto se doporučuje zvýšená pozornost při ukončování konkomitantní terapie benzodiazepiny z důvodu možného výskytu epileptických záchvatů při vysazení.

Antihypertenziva

Atomoxetin má být používán s antihypertenzivy se zvýšenou opatrností. Vzhledem k možnému zvýšení krevního tlaku může atomoxetin snižovat účinek těchto antihypertenziv/přípravků používaných k léčbě hypertenze. Sledování krevního tlaku musí být věnována zvýšená pozornost a v případě významných změn krevního tlaku může být zapotřebí přehodnocení léčby atomoxetinem, nebo antihypertenzivními přípravky.

Vazopresiva a léčivé přípravky zvyšující krevní tlak

Vzhledem k možnému zesílení účinků na krevní tlak se má atomoxetin používat s opatrností s vazopresivy, nebo léčivými přípravky, které mohou zvyšovat krevní tlak (jako je salbutamol). Sledování krevního tlaku musí být věnována zvýšená pozornost a v případě významných změn krevního tlaku může být zapotřebí přehodnocení léčby atomoxetinem nebo vazopresivním přípravkem.

Léčivé přípravky ovlivňující noradrenalin

Léky, které ovlivňují noradrenalin, se musí vzhledem k potenciálu aditivních nebo synergických farmakologických účinků používat při současném podávání s atomoxetinem s opatrností. Jedná se např. o antidepresiva imipramin, venlafaxin a mirtazapin nebo dekongescenční látky, jako je pseudoefedrin nebo fenylefrin.

Léčivé přípravky ovlivňující pH žaludku

Léky, které zvyšují pH žaludku (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý, omeprazol) nemají účinek na biologickou dostupnost atomoxetinu.

Léčivé přípravky, které se vysoce váží na plazmatické bílkoviny

S atomoxetinem a jinými léky s vysokou vazbou v terapeutických koncentracích byly provedeny studie *in vitro* sledující vytěšňování léků. Warfarin, kyselina acetylsalicylová, fenytoin nebo diazepam neovlivnily vazbu atomoxetinu na lidský albumin. Obdobně atomoxetin neovlivnil vazbu těchto látek na lidský albumin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech všeobecně nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální či fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Klinické údaje o expozici atomoxetinu v těhotenství jsou omezené. Tyto údaje nejsou dostatečné, aby mohly naznačit, nebo vyloučit spojení mezi atomoxetinem a nežádoucím vlivem na výsledky těhotenství a/nebo kojení. Atomoxetin se nemá užívat v těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží případná rizika pro plod.

Kojení

Atomoxetin a/nebo jeho metabolity se vylučovaly do mléka potkanů. Není známo, zda se atomoxetin u vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k nedostatku údajů se atomoxetin nemá podávat v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje jsou omezené. Atomoxetin má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Atomoxetin byl v porovnání s placebem spojen se zvýšenou četností výskytu únavy, somnolence a závratí u pediatrických i dospělých pacientů. Pacientům se má doporučit, aby byli při řízení vozidel nebo obsluze nebezpečných strojů opatrní, dokud si nebudou dostatečně jisti, že jejich výkon není atomoxetinem ovlivněn.

4.8 Nežádoucí účinky

Pediatrická populace

Souhrn bezpečnostního profilu

V pediatrických placebem kontrolovaných klinických studiích jsou nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s atomoxetinem bolest hlavy, bolest břicha¹ a snížená chuť k jídlu hlášené přibližně u 19 %, 18 %, resp. 16 % pacientů. Pouze zřídka však vedly k vysazení přípravku (k vysazení došlo v 0,1 % pro bolest hlavy, 0,2 % pro bolest břicha a v 0,0 % pro sníženou chuť k jídlu). Bolest břicha a snížená chuť k jídlu jsou obvykle přechodné.

V souvislosti se sníženou chutí k jídlu došlo u některých pacientů na začátku léčby k růstové retardaci, a to jak tělesné výšky, tak i tělesné hmotnosti. V průměru došlo po úvodním poklesu přírůstku tělesné výšky a tělesné hmotnosti u pacientů při dlouhodobé léčbě atomoxetinem k návratu k průměrným hodnotám tělesné hmotnosti a tělesné výšky, které byly predikovány na základě počátečních údajů.

Nauzea, zvracení a somnolence² se mohou vyskytnout u 10 % až 11 % pacientů, a to zejména v prvním měsíci léčby. Avšak tyto epizody byly z hlediska závažnosti obvykle lehké až středně těžké, byly přechodné a nevedly k významnému počtu vysazení léčby (četnost vysazení $\leq 0,5$ %).

V placebem kontrolovaných studiích jak u dětí, tak u dospělých, se u pacientů léčených atomoxetinem vyskytovalo zvýšení srdeční frekvence, vzestup systolického a diastolického krevního tlaku (viz bod 4.4).

Vzhledem k účinku atomoxetinu na noradrenergní tonus byla u pacientů užívajících atomoxetin zaznamenána ortostatická hypotenze (0,2 %) a synkopa (0,8 %). Atomoxetin se má používat s opatrností u jakéhokoliv stavu, který může predisponovat k hypotenzi.

Následující tabulka nežádoucích účinků je založena na hlášení nežádoucích účinků a laboratorních nálezech z klinických studií a na postmarketingovém spontánním hlášení u dětí a dospívajících:

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Anorexie (ztráta chuti k jídlu)			
Psychiatrické poruchy		Podrážděnost, výkyvy nálady, insomnie ³ , agitovanost*, úzkost, deprese a depresivní nálada*, tiky*	Příhody související se sebevraždou, agresivita, hostilita, emoční labilita*, psychóza (včetně halucinací)*		Bruxismus
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, somnolence ² .	Závrať	Synkopa, tremor, migréna, parestzie*,		

			hypestezie*, epileptické záchvaty**		
Poruchy oka		Mydriáza	Rozmazané vidění		
Srdeční poruchy			Palpitace, sinusová tachykardie, prodloužení QT intervalu**		
Cévní poruchy				Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe (viz bod 4.4)		
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ¹ , zvracení, nauzea	Zácpa, dyspepsie			
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hodnot bilirubinu v krvi*	Abnormální výsledky / zvýšené hodnoty jaterních testů, žloutenka, hepatitida, poškození jater, akutní jaterní selhání*	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Dermatitida, svědění, vyrážka	Hyperhidróza, alergické reakce		
Poruchy ledvin a močových cest				Opožděný začátek močení, retence moči	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Priapismus, bolest genitálu u mužů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, letargie, bolest na hrudi (viz bod 4.4).	Astenie		
Vyšetření	Zvýšení krevního tlaku ⁴ , zvýšení tepové frekvence ⁴	Pokles tělesné hmotnosti			

¹ Zahrnuje také bolest v epigastriu, žaludeční diskomfort, abdominální diskomfort a epigastrický diskomfort.

² Zahrnuje také sedaci.

³ Zahrnuje časnou, střední a pozdní (brzké ranní probouzení se) insomnii.

⁴ Nežádoucí účinky týkající se tepové frekvence a krevního tlaku jsou založeny na měření vitálních funkcí.

* Viz bod 4.4.

** Viz body 4.4 a 4.5.

Pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6 (PM)

Níže uvedené nežádoucí účinky se vyskytly nejméně u 2 % pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 (*poor metaboliser*, PM), a to statisticky významně častěji u PM než u rychlých metabolizátorů CYP2D6 (*extensive metaboliser*, EM): snížení chuti k jídlu (24,1 % PM, 17,0 % EM); insomnie kombinovaná (zahrnující insomnii, střední insomnii a časnou insomnii, 14,9 % PM, 9,7 % EM); kombinovaná deprese (zahrnující depresi, depresivní poruchu, depresivní příznaky, depresivní nálady a dysforii, 6,5 % PM a 4,1 % EM), snížení tělesné hmotnosti (7,3 % PM, 4,4 % EM), zácpa, (6,8 % PM a 4,3 % EM), třes (4,5 % PM, 0,9 % EM), sedace (3,9 % PM, 2,1 % EM), exkoriace (3,9 % PM, 1,7 % EM), enuréza (3,0 % PM, 1,2 % EM); konjunktivitida (2,5 % PM, 1,2 % EM); synkopa (2,5 % PM, 0,7 % EM); časně ranní probouzení (2,3 % PM, 0,8 % EM), mydriáza (2,0 % PM, 0,6 % EM). Následující příhoda nesplnila výše uvedená kritéria, stojí však za povšimnutí: generalizovaná úzkostná porucha (0,8 % PM, 0,1 % EM). Dále byl ve studiích trvajících do 10 týdnů více patrný úbytek tělesné hmotnosti u PM pacientů (v průměru 0,6 kg u EM a 1,1 kg u PM).

Dospělí

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích u ADHD u dospělých pacientů měly v průběhu léčby atomoxetinem nejvyšší frekvenci nežádoucích účinků následující třídy orgánových systémů: gastrointestinální poruchy, poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 5\%$) byly snížení chuti k jídlu (14,9 %), insomnie (11,3 %), bolest hlavy (16,3 %), sucho v ústech (18,4 %) a nauzea (26,7 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla lehká nebo středně těžká a příhody nejčastěji popisované jako těžké byly nauzea, insomnie, únava a bolest hlavy. Potíže s retencí moče nebo opožděný začátek močení u dospělých se má považovat za potenciálně související s atomoxetinem.

Následující tabulka nežádoucích účinků je založena na hlášení nežádoucích účinků a laboratorních nálezů z klinických studií a postmarketingovém spontánním hlášení u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu			
Psychiatrické poruchy	Insomnie ²	Agitovanost*, pokles libida, poruchy spánku, deprese a depresivní nálada*, úzkost	Příhody související se sebevraždou*, agresivita, hostilita a emoční labilita*, neklid, tiky *	Psychózy (včetně halucinací)*

Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, dysgeuzie, parestezie, somnolence (včetně sedace), třes	Synkopa, migréna, hypestezie*	Epileptické záchvaty**
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy		Palpitace, tachykardie	Prodloužení QT intervalu**	
Cévní poruchy		Zrudnutí, návaly horka	Pocit chladu na akrálních částech	Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech, nauzea	Bolest břicha ¹ , zácpa, dyspepsie, flatulence, zvracení		
Poruchy jater a žlučových cest				Abnormální výsledky / zvýšení hodnot jaterních testů, žloutenka, hepatitida, poškození jater, akutní jaterní selhání, zvýšení hodnot bilirubinu v krvi*
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Dermatitida, hyperhidróza, vyrážka	Alergické reakce ⁴ , pruritus, kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové spasmy	
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, polakisurie, opožděný začátek močení, retence moči	Nucení na močení	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Dysmenorea, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce, prostatitida, bolest genitálu u mužů	Selhání ejakulace, nepravidelná menstruace, abnormální orgasmus	Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě		Astenie, únava, letargie,	Pocit chladu, bolest na	

aplikace		zimnice, pocit nervozity, podrážděnost, žízeň	hrudi (viz bod 4.4)	
Vyšetření	Zvýšení krevního tlaku ³ , zvýšení tepové frekvence ³	Snížení tělesné hmotnosti		

¹ Zahrnuje také bolest v epigastriu, žaludeční diskomfort, abdominální diskomfort a epigastrický diskomfort.

² Zahrnuje také časnou, střední a pozdní (brzké ranní probouzení se) insomnií.

³ Nežádoucí účinky týkající se tepové frekvence a krevního tlaku jsou založeny na měření vitálních funkcí.

⁴ Zahrnuje anafylaktickou reakci a angioneurotický edém.

* Viz bod 4.4.

** Viz bod 4.4 a bod 4.5.

Pomalí metabolizátoři CYP2D6 (PM)

Níže uvedené nežádoucí účinky se vyskytly nejméně u 2 % pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 (PM), a to statisticky významně častěji u PM než u rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 (EM): rozmazané vidění (3,9 % PM, 1,3 % EM), sucho v ústech (34,5 % PM, 17,4 % EM), zácpa (11,3 % PM, 6,7 % EM), pocit nervozity (4,9 % PM, 1,9 % EM), snížení chuti k jídlu (23,2 % PM, 14,7 % EM), třes (5,4 % PM, 1,2 % EM), insomnie (19,2 % PM, 11,3 % EM), poruchy spánku (6,9 % PM, 3,4 % EM), střední insomnie (5,4 % PM, 2,7 % EM), pozdní insomnie (3 % PM, 0,9 % EM), retence moči (5,9 % PM, 1,2 % EM), erektilní dysfunkce (20,9 % PM, 8,9 % EM), poruchy ejakulace (6,1 % PM, 2,2 % EM), hyperhidróza (14,8 % PM, 6,8 % EM), pocit chladu na akrech (3 % PM, 0,5 % EM).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Po zavedení přípravku na trh se vyskytla hlášení o nefatálním akutním a chronickém předávkování samotným atomoxetinem. Nejčastěji hlášenými příznaky doprovázející akutní a chronické předávkování byly gastrointestinální příznaky, somnolence, závratě, třes a abnormální chování. Byla hlášena také hyperaktivita a agitovanost. Rovněž byly pozorovány známky a příznaky odpovídající lehké až středně výrazné aktivaci sympatického nervového systému (např. tachykardie, zvýšení krevního tlaku, mydriáza, sucho v ústech) a také byly hlášeny případy svědění a vyrážky. Většinou byly tyto příhody lehké až středně těžké. V některých případech předávkování zahrnujících atomoxetin byly hlášeny epileptické záchvaty a velmi vzácně prodloužení QT intervalu a serotoninový syndrom. Byly také hlášeny fatální případy akutního kombinovaného předávkování atomoxetinem a nejméně jedním dalším přípravkem.

S předávkováním atomoxetinem v klinických studiích jsou jen omezené zkušenosti.

Léčba

Musí být zajištěny volné dýchací cesty. K omezení absorpce léku může být užitečné aktivní uhlí, pokud je u pacienta použito do jedné hodiny po požití přípravku. Doporučuje se monitorování kardiálních a vitálních funkcí spolu s příslušnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Pacient má být pozorován nejméně 6 hodin. Jelikož se atomoxetin vysoce váže na bílkoviny, není pravděpodobné, že by dialýza měla v léčbě předávkování význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, centrálně působící sympatomimetika.

ATC kód: N06BA09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Atomoxetin je vysoce selektivní a silný inhibitor presynaptického transportéru noradrenalinu, což je jeho předpokládaný mechanismus účinku, bez přímého ovlivnění transportérů serotoninu nebo dopaminu. Atomoxetin má minimální afinitu k dalším noradrenergickým receptorům nebo k ostatním transportérům či receptorům neurotransmiterů. Atomoxetin má dva hlavní oxidační metabolity: 4-hydroxyatomoxetin a N-desmetylatomoxetin. 4-hydroxyatomoxetin je ekvipotentní atomoxetinu jako inhibitor transportu noradrenalinu, ale na rozdíl od atomoxetinu vykazuje určitou inhibiční aktivitu na transportér pro serotonin. Účinek na tento transportér je však pravděpodobně minimální vzhledem ke skutečnosti, že většina 4-hydroxyatomoxetinu je dále metabolizována a v plazmě cirkuluje v mnohem menších koncentracích (1 % plazmatické koncentrace atomoxetinu u rychlých metabolizátorů a 0,1 % u pomalých metabolizátorů). N-desmetylatomoxetin má v porovnání s atomoxetinem podstatně menší farmakologickou aktivitu. V ustáleném stavu cirkuluje v plazmě u rychlých metabolizátorů v nižších koncentracích a u pomalých metabolizátorů v koncentracích srovnatelných s mateřskou látkou.

Atomoxetin není psychostimulans a není derivátem amfetaminu. V randomizované dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující potenciál k zneužívání u dospělých, ve které byly porovnávány účinky atomoxetinu a placebo, nebyla u atomoxetinu zjištěná taková odpověď, která by ukazovala na jeho stimulační nebo euforické vlastnosti.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pediatrická populace

Atomoxetin byl hodnocen ve studiích, kterých se zúčastnilo více než 5000 dětí a dospívajících s ADHD. Akutní účinnost atomoxetinu v léčbě ADHD byla původně stanovena v šesti randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích trvajících 6-9 týdnů. Znamky a příznaky ADHD byly hodnoceny porovnáním průměrné změny mezi výchozím a výsledným stavem u pacientů léčených atomoxetinem a placebem. V každé z těchto šesti studií byl atomoxetin statisticky významně účinnější než placebo z hlediska snížení známek a příznaků ADHD.

Účinnost atomoxetinu na udržení symptomatické odpovědi byla dále prokázána v roční, placebem kontrolované studii u více než 400 dětí a dospívajících, která byla prováděna hlavně v Evropě (přibližně tříměsíční otevřená akutní léčba, po které následovala devítiměsíční dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná udržovací léčba). Podíl pacientů s relapsem po 1 roce byl při léčbě atomoxetinem 18,7 % a při léčbě placebem 31,4 %. Po roční léčbě atomoxetinem byla u pacientů, kteří pokračovali v léčbě atomoxetinem po dobu dalších 6 měsíců, menší pravděpodobnost relapsu nebo částečného návratu příznaků v porovnání s pacienty, u kterých byla ukončena aktivní léčba a byli převedeni na placebo (2 % resp. 12 %). U dětí a dospívajících se má při dlouhodobé léčbě pravidelně hodnotit její přínos.

Atomoxetin byl účinný při podávání 1x denně i při rozdělené dávce podávané ráno a pozdě odpoledne nebo časně večer. Atomoxetin podávaný jednou denně prokázal podle posouzení učitelů a rodičů

statisticky významně větší snížení závažnosti příznaků ADHD v porovnání s placebem.

Studie s aktivním komparátorem

V randomizované dvojité zaslepené, paralelně uspořádané pediatrické 6týdenní studii, v níž byla hodnocena noninferiorita atomoxetinu ve srovnání se standardním komparátorem methylfenidátem s prodlouženým uvolňováním, se ukázalo, že komparátor byl spojen s vyšší četností odpovědí ve srovnání s atomoxetinem. Procento pacientů klasifikovaných jako reagujících na léčbu bylo 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetin) a 56,4 % (methylfenidát). Jak atomoxetin tak i komparátor byly statisticky superiorní vůči placebu a methylfenidát byl statisticky superiorní k atomoxetinu ($p=0,016$). Nicméně z této studie byli vyloučeni pacienti, kteří nereagovali na stimulancia.

Dospělá populace

Atomoxetin byl hodnocen v klinických studiích u více než 4800 dospělých, kteří splnili diagnostická kritéria DSM-IV pro ADHD. Akutní účinnost atomoxetinu v léčbě dospělých byla potvrzena v šesti randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích trvajících od deseti do šestnácti týdnů. Znamky a příznaky ADHD byly hodnoceny porovnáním průměrné změny mezi výchozím a výsledným stavem u pacientů léčených atomoxetinem nebo placebem. V každé z těchto šesti studií byl atomoxetin statisticky významně účinnější než placebo ve snížení známek a příznaků ADHD (tabulka X). Ve srovnání s pacienty léčenými placebem došlo u pacientů léčených atomoxetinem ve všech 6 akutních studiích ke statisticky významně většímu zlepšení dle stupnice CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*) na konci studie a ve všech 3 akutních studiích, ve kterých byl tento parametr sledován, také došlo ke statisticky signifikantně většímu zlepšení fungování spojeného s ADHD (tabulka X). Dlouhodobá účinnost byla potvrzena ve 2 šestiměsíčních placebem kontrolovaných studiích, ale nebyla prokázána ve třetí studii (tabulka X).

Tabulka X: Průměrné změny parametrů účinnosti v placebem kontrolovaných studiích

		Změny oproti výchozí hodnotě u pacientů s alespoň jednou následnou hodnotou po zahájení léčby (LOCF)						
			CAARS-Inv: SV nebo AISRS^a		CGI-S		AAQoL	
Studie	Léčba	n	Průměrná změna	p- hodnota	Průměrná změna	p- hodnota	Průměrná změna	p- hodnota
Akutní studie								
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	
Dlouhodobé studie								
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			

Zkratky: AAQoL = *Adult ADHD Quality of Life Total Score*; AISRS = *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score*; ATX = atomoxetin; CAARS-Inv:SV = celkové skóre příznaků ADHD podle screeningové verze škály CAARS (*Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator*

Rated, screening version *Total ADHD Symptom Score*); CGI-S = *Clinical Global Impression of Severity*; LOCF = přenesení poslední hodnoty (*last observation carried forward*); PBO = placebo.

^a Škála příznaků ADHD; výsledky uvedené u studie LYBY jsou podle AISRS; výsledky ostatních studií jsou podle CAARS-Inv:SV.

V analýzách senzitivity s použitím metody BOCF (*baseline observation carried forward*) u pacientů, kteří neměli žádné následné měření (tj. všichni léčeni pacienti), byly výsledky konzistentní s výsledky v tabulce X.

V analýzách klinicky významné odpovědi za použití různých *a priori* a *post hoc* definic měli pacienti léčeni atomoxetinem ve všech 6 akutních a obou úspěšných dlouhodobých studiích konzistentně statisticky signifikantně vyšší míry odpovědi než pacienti léčeni placebem (tabulka Y).

Tabulka Y: Počet (n) a procento pacientů, kteří splnili kritéria léčebné odpovědi ve sloučených placebem kontrolovaných studiích

Pracovní kontrolovaný studien						
	Odpověď definovaná jako zlepšení o alespoň 1 bod CGI-S			Odpověď definovaná jako 40% zlepšení CAARS-Inv:SV při dosažení cílového parametru		
Léčebná skupina	n	n (%)	p-hodnota	n	n (%)	p-hodnota
Sloučené akutní studie ^a						
ATX	640	401 (62,7 %)	<0,001	841	347 (41,3 %)	<0,001
PBO	652	283 (43,4 %)		851	215 (25,3 %)	
Sloučené dlouhodobé studie ^a						
ATX	758	482 (63,6 %)	<0,001	663	292 (44,0 %)	<0,001
PBO	611	301 (49,3 %)		557	175 (31,4 %)	

^a Obsahuje všechny studie z tabulky X kromě: Analýza akutní odpovědi dle stupnice CGI-S neobsahuje 2 studie u pacientů s komorbidními poruchami (LYBY, LYDQ); Analýza akutní odpovědi dle stupnice CAARS neobsahuje 1 studii, ve které nebyla stupnice CAARS použita (LYBY)

Do dvou z akutních studií byli zařazeni pacienti s ADHD a komorbidním alkoholismem nebo sociální úzkostnou poruchou a v obou těchto studiích došlo ke zlepšení příznaků ADHD. Ve studii s komorbidním alkoholismem nebyl rozdíl mezi atomoxetinem a placebem ve vztahu k užívání alkoholu. Ve studii s komorbidní úzkostnou poruchou nedošlo při léčbě atomoxetinem ke zhoršení komorbidní úzkosti.

Účinnost atomoxetinu v udržení symptomatické odpovědi byla prokázána ve studii, ve které po počátečním 24týdenním období aktivní léčby byli pacienti splňující kritéria klinicky významné odpovědi (definované jak zlepšením stupnice CAARS-Inv:SV tak i stupnice CGI-S) randomizováni ke dvojité zaslepené léčbě atomoxetinem nebo placebem po dobu dalších 6 měsíců. Na konci 6měsíčního období splnila kritéria zachování klinicky významné odpovědi větší část pacientů léčených atomoxetinem než placebem (64,3 % oproti 50,0 %; $p=0,001$). Pacienti léčeni atomoxetinem prokázali statisticky signifikantně lepší udržení funkčnosti oproti pacientům léčeným placebem, což bylo prokázáno menší průměrnou změnou celkového skóre stupnice AAQoL (*Adult ADHD Quality of Life*) v intervalu 3 měsíců ($p=0,003$) a 6 měsíců ($p=0,002$).

QT/QTc studie

Podrobná studie QT/QTc provedená u zdravých dospělých pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 s dávkami až do 60 mg atomoxetinu dvakrát denně prokázala, že se účinek atomoxetinu na QTc interval při maximálních očekávaných koncentracích významně neliší od placeba. K nepatrnému prodloužení QTc intervalu došlo při zvýšené koncentraci atomoxetinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atomoxetinu u dětí a dospívajících je obdobná jako u dospělých.
Farmakokinetika atomoxetinu nebyla u dětí do 6 let hodnocena.

Farmakokinetické studie prokázaly, že tobolky a perorální roztok atomoxetinu jsou bioekvivalentní.

Absorpce

Atomoxetin se po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbuje, průměrné maximální pozorované plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) dosahuje přibližně za 1-2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost atomoxetinu po perorálním podání se pohybovala od 63 % do 94 % v závislosti na interindividuálních rozdílech v relativně nízkém metabolismu prvního průchodu. Atomoxetin se může podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Atomoxetin je široce distribuován a výrazně se váže (98 %) na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin.

Biotransformace

Atomoxetin podléhá biotransformaci hlavně enzymatickou cestou cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby se sníženou aktivitou této enzymatické cesty (pomalí metabolizátoři) představují přibližně 7 % populace kavkazského typu a mají vyšší plazmatické koncentrace atomoxetinu ve srovnání s osobami s normální aktivitou (rychlí metabolizátoři). U pomalých metabolizátorů je AUC atomoxetinu přibližně 10krát větší a $C_{ss\ max}$ přibližně 5krát vyšší než u rychlých metabolizátorů. Hlavním vytvářeným oxidativním metabolitem je 4-hydroxyatomoxetin, který je rychle glukuronidován. 4-hydroxyatomoxetin je ekvipotentní atomoxetinu, avšak v plazmě cirkuluje v mnohem menších koncentracích. I když 4-hydroxyatomoxetin se primárně tvoří aktivitou CYP2D6, u jedinců, u kterých není přítomna aktivita CYP2D6, může být 4-hydroxyatomoxetin tvořen i několika dalšími enzymy P450, avšak menší rychlostí. Atomoxetin v terapeutických dávkách neinhibuje ani neindukuje CYP2D6.

Enzymy cytochromu P450:

Atomoxetin klinicky významně neinhibuje ani neindukuje enzymy cytochromu P450, včetně CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 a CYP2C9.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas atomoxetinu po perorálním podání je u rychlých metabolizátorů 3,6 hodin a u pomalých metabolizátorů 21 hodin. Atomoxetin se vylučuje hlavně jako 4-hydroxyatomoxetin-O-glukuronid, a to zejména močí.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika atomoxetinu je v rozmezí dávek hodnocených u rychlých i pomalých metabolizátorů lineární.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater způsobuje snížení clearance atomoxetinu, zvýšenou expozici atomoxetinu (2násobná AUC u středně těžké poruchy funkce a 4násobná u těžké poruchy funkce jater) a prodloužení biologického poločasu původní látky ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou se stejným genotypem rychlé metabolizace substrátů CYP2D6. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třída B a C dle Childa a Pugh) mají být úvodní a cílové dávky upraveny (viz bod 4.2).

Střední plazmatické koncentrace atomoxetinu u pacientů s renálním selháním v terminálním stadiu (*end stage renal disease*, ESRD) byly obecně vyšší než průměrné hodnoty u zdravých subjektů, což je vyjádřeno jako zvýšení $C_{\max}$ (rozdíl 7 %) a $AUC_{0-\infty}$ (rozdíl přibližně 65 %). Rozdíly mezi těmito dvěma skupinami jsou minimalizovány po úpravě dávky podle tělesné hmotnosti. Farmakokinetika atomoxetinu a jeho metabolitů u osob s ESRD nenaznačuje nutnost úpravy dávky (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Vzhledem k omezení dávky vycházejí z klinické (či nadměrné farmakologické) odpovědi zvířat na přípravek kombinovaný s metabolickými rozdíly mezi druhy maximální tolerované dávky u zvířat použité v neklinických studiích vyvolaly expozice atomoxetinu podobné nebo jen mírně vyšší než expozice, které jsou dosahovány u pomalých metabolizátorů CYP2D6 při maximálních doporučených denních dávkách.

Na mláďatech potkanů byla provedena studie s cílem zjistit účinky atomoxetinu na růst a neurobehaviorální a sexuální vývoj. Bylo pozorováno mírné opoždění začátku vaginální průchodnosti (při všech dávkách) a prepuciální separace (při dávkách ≥ 10 mg/kg/den) a mírný pokles hmotnosti nadvarlat a počtu spermií (při dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Nebyly však pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční výkonnost. Význam těchto nálezů pro člověka není znám.

Březím samicím králíků byl v období organogeneze sondou podáván atomoxetin až do dávky 100 mg/kg/den. Při této dávce byl v 1 ze 3 studií zjištěn pokles počtu živých plodů, vzestup časné resorpce, mírně zvýšený výskyt atypického odstupu arteria carotis a nepřítomnost arteria subclavia. Tyto nálezy byly pozorovány při dávkách, které způsobovaly mírnou maternální toxicitu. Incidence těchto nálezů je v pásmu historických kontrolních hodnot. Dávka bez účinku pro tyto nálezy byla 30 mg/kg/den. Expozice (AUC) nevázanému atomoxetinu u králíků při dávce 100 mg/kg/den byla přibližně 3,3násobná (rychlí metabolizátoři substrátů CYP2D6) a 0,4násobná (pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6), než tomu bylo u člověka při maximální denní dávce 1,4 mg/kg/den. Nálezy v jedné ze tří studií u králíků byly neprůkazné a jejich relevance pro člověka není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Dimetikon

Tobolka:

10mg

Vičko tobolky:

Oxid titaničitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolky:

Oxid titaničitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

18mg

Vičko tobolky:

Žlutý oxid železitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolky:

Oxid titaničitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

25mg

Víčko tobolek:

Oxid titaničitý

Indigokarmín

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolek:

Oxid titaničitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

40mg

Víčko tobolek:

Žlutý oxid železitý

Indigokarmín

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolek:

Oxid titaničitý

Indigokarmín

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

60mg

Víčko tobolek:

Oxid titaničitý

Indigokarmín

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolek:

Žlutý oxid železitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

80mg

Víčko tobolek:

Žlutý oxid železitý

Červený oxid železitý

Oxid titaničitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolek:

Oxid titaničitý

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

100mg

Víčko tobolek:

Žlutý oxid železitý

Červený oxid železitý

Oxid titaničitý

Želatina
Natrium-lauryl-sulfát

Tělo tobolky:
Žlutý oxid železitý
Červený oxid železitý
Oxid titaničitý
Želatina
Natrium-lauryl-sulfát

Černý inkoust:
Šelak
Černý oxid železitý
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný blistr z PVC/PE/Aclar-Al obsahující 7, 28, 30, 56 a 98 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky nejsou určeny k otevírání. Atomoxetin dráždí oči. V případě zasažení očí obsahem tobolek je třeba postižené oko okamžitě vypláchnout vodou a vyhledat lékařskou pomoc. Ruce a všechny potenciálně kontaminované povrchy je třeba co nejdříve umýt.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252TR Voorschoten
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Atomoxetine AmaroX 10 mg tvrdé tobolky:	06/265/25-C
Atomoxetine AmaroX 18 mg tvrdé tobolky:	06/266/25-C
Atomoxetine AmaroX 25 mg tvrdé tobolky:	06/267/25-C
Atomoxetine AmaroX 40 mg tvrdé tobolky:	06/268/25-C
Atomoxetine AmaroX 60 mg tvrdé tobolky:	06/269/25-C
Atomoxetine AmaroX 80 mg tvrdé tobolky:	06/270/25-C
Atomoxetine AmaroX 100 mg tvrdé tobolky:	06/271/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23. 7. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2026