

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg или 100 mg capsules, hard.  
Стратера 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg или 100 mg капсули, твърди.

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активното вещество е атомоксетин хидрохлорид (*atomoxetine hydrochloride*). Всяка капсула STRATTERA съдържа атомоксетин хидрохлорид 5,71 mg, 11,43 mg, 20,57 mg, 28,57 mg, 45,71 mg, 68,56 mg, 91,42 mg или 114,3 mg, еквивалентен на 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg или 100 mg атомоксетин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Капсула, твърда

STRATTERA 5 mg капсулите са златисти, маркирани с „Lilly 3226” върху капачката и „5 mg” върху тялото с черно мастило.

STRATTERA 10 mg капсулите са непрозрачни, бели, маркирани с „Lilly 3227” върху капачката и „10 mg” върху тялото с черно мастило.

STRATTERA 18 mg капсулите са златисти (капачка) и непрозрачно бели (тяло), маркирани с „Lilly 3238” върху капачката и „18 mg” върху тялото с черно мастило.

STRATTERA 25 mg капсулите са непрозрачно сини (капачка) и непрозрачно бели (тяло), маркирани с „Lilly 3228” върху капачката и „25 mg” върху тялото с черно мастило.

STRATTERA 40 mg капсулите са непрозрачно сини, маркирани с „Lilly 3229” върху капачката и „40 mg” върху тялото с черно мастило.

STRATTERA 60 mg капсулите са непрозрачно сини (капачка) и златисти (тяло), маркирани с „Lilly 3239” върху капачката и „60 mg” върху тялото с черно мастило.

STRATTERA 80 mg капсулите са непрозрачно кафяви (капачка) и непрозрачно бели (тяло), маркирани с „Lilly 3250” и „80 mg” с черно мастило.

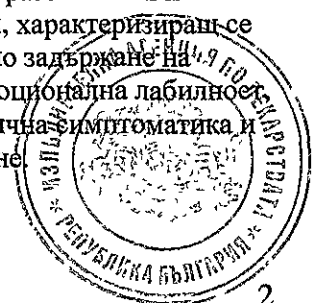
STRATTERA 100 mg капсулите са непрозрачно кафяви, маркирани с „Lilly 3251” и „100 mg” с черно мастило.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Strattera е показана за лечение на Синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder -ADHD) при деца на възраст на и над 6 години и при юноши като част от цялостната терапевтична програма. Лечението трябва да се започне от специалист в лечението на ADHD. Диагнозата трябва да се постави съгласно DSM-IV критериите или указанията в МКБ-10.

**Допълнителна информация за безопасната употреба на този продукт:**

Цялостната терапевтична програма обикновено включва психологични, образователни и социални мерки и има за цел да стабилизира деца с поведенчески синдром, характеризирани се със симптоми, които може да включват хронична анамнеза за краткотрайно задържане на вниманието, дистрактибилност (патологично повишена отвлекаемост), емоционална лабилност, импулсивност, умерена до тежка хиперактивност, незначителна неврологична симптоматика и патологична ЕЕГ. Способността за обучение може да бъде намалена или не.



Фармакологично лечение не е показано при всички деца с този синдром и решението за употреба на лекарствения продукт трябва да се базира на много задълбочена преценка на тежестта на симптомите на детето във връзка с възрастта му и давността на симптомите.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба. Strattera може да се прилага като еднократна дневна доза сутрин със или без храна. Пациентите, които не постигат задоволително клинично повлияване (толеранс или ефективност), когато приемат Strattera като еднократна дневна доза, може да имат полза от приемането му двукратно дневно в еднакви дози сутрин и късно следобед или рано вечер.

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

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

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

Лечението със Strattera трябва да започне с обща дневна доза от 40 mg. Началната доза трябва да се поддържа за минимум 7 дни преди титриране с повишаване на дозата според клиничното повлияване и толерантност. Препоръчваната поддържаща доза е 80 mg. Не са демонстрирани допълнителни ползи от дози, по-високи от 80 mg (вж. точка 5.1). Максимално препоръчваната обща дневна доза е 100 mg. Безопасността на еднократни дози над 120 mg и общи дневни дози над 150 mg системно не е оценявана. В някои случаи може да е уместно лечението да продължи в периода на полово съзряване.

##### Допълнителна информация за безопасната употреба на този продукт:

Атомоксетин трябва да се използва съгласно националните клинични ръководства за лечение на ADHD, където са налични.

В изследователската програма не са описани отчетливи симптоми на отнемане. В случаи на значими нежелани лекарствени ефекти атомоксетин може да се спре внезапно; в противен случай дозата на лекарствения продукт може да намалява в продължение на индивидуално адаптиран период от време.

Когато лечението с атомоксетин продължава повече от 1 година, се препоръчва повторна оценка на нуждата от медикаментозна терапия от специалист в областта на лечението на ADHD.

При юноши, чиито симптоми персистират в периода на полово съзряване и които показват несъмнена полза от лечението, може да е подходящо то да продължи и през периода на полово съзряване. Все пак започване на лечение със Strattera при възрастни не е уместно.

##### Специални групи пациенти

Увредена чернодробна функция: за пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (*Child-Pugh* клас B) първоначалните и таргетни дози трябва да бъдат редуцирани до 50% от обичайната доза. За пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (*Child-Pugh* клас C)



първоначалната доза и таргетните дози трябва да бъдат редуцирани до 25% от обичайната доза (вж. точка 5.2).

Увредена бъбречна функция: пациентите с терминален стадий на бъбречна болест имат по-висока системна експозиция на атомоксетин отколкото пациенти с нормална бъбречна функция (приблизително 65% увеличение), но няма разлика, когато експозицията е коригирана за доза, определена като mg/kg. Следователно Strattera може да се прилага на пациенти с ADHD с терминален стадий на бъбречна болест или с по-ниска степен на увреждане на бъбречната функция, използвайки обичайните схеми на дозиране. Атомоксетин може да обостри хипертония при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 5.2).

Приблизително 7% от представители на европейската раса имат генотип, съответстващ на намалена функционална активност на ензима CYP2D6 (наречени CYP2D6 бавни метаболизатори). Пациентите с този генотип имат няколко пъти по-висока експозиция на атомоксетин в сравнение с пациенти с нормална функционална активност на ензима. Следователно по време на лечение със Strattera при бавните метаболизатори има по-висок риск от възникване на нежелани събития (вж. точка 4.8 и точка 5.2). За пациенти с установен генотип на бавен метаболитатор може да се вземе под внимание прилагането на по-ниска начална доза и по-бавно нарастване на титрирането на дозата.

Пациенти в старческа възраст: не е приложимо.

Деца под 6 годишна възраст:

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

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към атомоксетин или някое от помощните вещества.

Атомоксетин не трябва да се употребява в комбинация с инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори). Атомоксетин не трябва да се употребява в рамките най-малко на 2 седмици след прекъсване на лечение с MAO-инхибитори. Лечение с MAO-инхибитори не трябва да се започва в рамките на 2 седмици след спиране на атомоксетин.

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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Възможни алергични събития**

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

##### **Внезапна смърт и съществуващи преди това структурни сърдечни аномалии или други сериозни сърдечни проблеми**

Внезапна смърт е съобщавана при деца и юноши със структурни сърдечни аномалии, приемащи атомоксетин в обичайни дози. Макар че някои сериозни сърдечни аномалии сами по себе си носят повишен риск от внезапна смърт, атомоксетин трябва да се употребява с повишено внимание при деца и юноши, които имат известни сериозни структурни сърдечни аномалии, и след консултация със специалист-кардиолог.



### **Сърдечносъдови ефекти**

Много пациенти, приемащи атомоксетин, съобщават за умерено учестяване на пулса (средно < 10 удара/минута) и/или повишаване на кръвното налягане (средно < 5 mmHg) (вж. точка 4.8). За повечето пациенти тези промени не са клинично значими. Атомоксетин трябва да се употребява внимателно при пациенти с хипертония, тахикардия или сърдечносъдово или мозъчно-съдово заболяване. Пулсът и кръвното налягане трябва да се мерят периодично по време на лечението. Ортостатична хипотония също е съобщавана. Употребявайте внимателно във всеки случай, който може да предразположи пациентите към хипотония.

Атомоксетин трябва да се употребява внимателно при пациенти с вроден или придобит удължен QT-интервал или с фамилен анамнез за удължен QT-интервал (вж. точка 4.5 Взаимодействия и точка 4.8 Нежелани лекарствени ефекти).

### **Ефекти върху черния дроб**

Strattera трябва да се спре при пациенти с жълтеница или с лабораторни данни за чернодробно увреждане и не трябва да се започва отново. Много рядко е съобщавано за чернодробна токсичност, проявяваща се с повишение на ензимите, отразяващи чернодробната функция, и на билирубина с поява на жълтеница.

### **Растеж и развитие**

Растежът и развитието трябва да се мониторира по време на лечение с атомоксетин. Пациентите, нуждаещи се от продължително лечение, трябва да се мониторира и трябва да се обърне внимание на намаляване на дозата или спиране на терапията при пациенти, при които растежа или наддаването на тегло не са удовлетворителни.

Няма клинични данни, подсказващи вреден ефект на атомоксетин върху когнитивната (познавателната способност) или полово съзряване, все пак обема на наличните данни от дългосрочни проучвания е ограничено. Следователно пациентите, нуждаещи се от продължителна терапия, трябва внимателно да се мониторира.

### **Суицид-свързано поведение**

Суицид-свързано поведение (суицидни опити и суицидна идеация) е съобщавано при пациенти, лекувани с атомоксетин. В двойнослепи клинични проучвания суицид-свързаното поведение е нечесто, но по-често се наблюдава сред деца и юноши, лекувани с атомоксетин, в сравнение с тези, третирани с плацебо, където няма събития. Пациентите, които се лекуват за ADHD, трябва внимателно да се мониторира за поява или влошаване на суицид-свързаното поведение.

### **Психотични или маниакални симптоми**

Появата на психотични или маниакални симптоми, свързани с лечението и изискващи спешно лечение, напр., халюцинации, фалшиви вярвания (заблуди), мания или възбуда при деца и юноши без предходна анамнеза за психично заболяване или мания, може да се причини от атомоксетин в обичайни дози. Ако се появят такива симптоми, трябва да се проучи въпроса за възможната причинна роля на атомоксетин и трябва да се обърне внимание на прекъсване на лечението. Възможността, че Strattera ще причини обостряне на съществуващи преди това психотични или маниакални симптоми не може да се изключи.

### **Агресивно поведение, враждебност или емоционална лабилност**

Враждебност (главно агресивност, поведение за оказване на съпротива и гняв) и емоционална лабилност са по-често наблюдавани в клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани със Strattera, в сравнение с тези на плацебо. Пациентите трябва внимателно да се мониторира за поява или влошаване на агресивно поведение, враждебност или емоционална лабилност.

### **Гърчове**

Появата на гърчове е потенциален риск при лечението с атомоксетин. Атомоксетин трябва да се въвежда внимателно при пациенти с анамнез за припадъци. Спиране на лечението с



атомоксетин трябва да се обсъди при всеки пациент с гърч или ако не е установена друга причина за повишена честота на припадъците.

#### Деца под 6-годишна възраст

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

#### Други показания

Strattera не е показана за лечение на големи депресивни епизоди и/или тревожност, тъй като резултатите от клинични проучвания, проведени при възрастни, не показват никакъв ефект в сравнение с плацебо и следователно са негативни.

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху атомоксетин:

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

Инхибиторите на CYP2D6 (SSRIs селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (напр., флуоксетин, пароксетин), хинидин, тербинафин): Атомоксетин се метаболизира главно по CYP2D6 път до 4-хидроксиатомоксетин. При пациентите CYP2D6 бързи метаболитатори, мощните инхибитори на CYP2D6 повишават плазмените концентрации на атомоксетин в равновесно състояние до експозиции, подобни на тези, които са наблюдавани при пациентите CYP2D6 бавни метаболитатори. При бързите метаболитатори, третирани с пароксетин или флуоксетин, AUC на атомоксетин е приблизително 6- до 8-пъти и C<sub>ss</sub>, max е около 3- до 4-пъти по-голяма, отколкото на атомоксетин, прилаган самостоятелно. Коригиране на дозата и по-бавно титриране на атомоксетин може да е необходимо при пациентите, които приемат лекарствени продукти, инхибиращи CYP2D6. Ако е предписан CYP2D6 инхибитор или е прекъснат след титриране до намиране на подходящата доза на атомоксетин, за този пациент повторно трябва да се оценят клиничното повлияване и толерантността, за да се определи дали е необходима корекция на дозата.

Необходимо е внимание, когато се комбинира атомоксетин с мощни инхибитори на цитохром P450 ензимите, различни от CYP2D6, при пациенти, които са CYP2D6 бавни метаболитатори, тъй като рискът от клинично значимо повишение на експозицията на атомоксетин *in vivo* не е известна.

Салбутамол: Атомоксетин трябва да се прилага внимателно при пациенти, лекувани с високи дози салбутамол (или други бета<sub>2</sub>-агонисти), прилаган инхалаторно (с пулверизатор) или системно (перорално или интравенозно), защото действието на салбутамол върху сърдечносъдовата система може да бъде потенцирано. Системно приложен салбутамол (600 µg i.v. за 2 часа) индуцира повишение на сърдечната честота и кръвното налягане. Тези ефекти се потенцират от атомоксетин (60 mg два пъти дневно за 5 дни) и са най-подчертани след първоначално едновременно прилагане на салбутамол и атомоксетин. В проучване при здрави възрастни азиатци, които са бързи метаболитатори на атомоксетин, ефектите върху кръвното налягане и сърдечната честота, след инхалаторно приложение на стандартна доза салбутамол (200 µg), не са клинично значими в сравнение с тези след интравенозното приложение и не нарастват при краткотрайно съвместно прилагане на атомоксетин (80 mg еднократно дневно за 5 дни). Сърдечната честота след многократно инхалиране на салбутамол (800 µg) е подобна на тази, установена в присъствието или отсъствието на атомоксетин.

Има възможност за повишаване на риска от удължаване на QT-интервала, когато атомоксетин се прилага с други лекарствени средства, удължаващи QT-интервала, (като напр. невролептици, антиаритмици от клас IA и III, моксифлоксацин, еритромицин, метадон, мефлоксин, трициклически антидепресанти, литий или цизаприд), с лекарствени средства, които



предизвикват електролитен дисбаланс (като напр., тиазидни диуретици), и с лекарствени продукти, инхибиращи CYP2D6.

По време на лечението с атомоксетин има възможен риск от поява на гърчове. Необходимо е внимание при съвместната употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че понижават гърчовия праг (като напр., антидепресанти, невролептици, мефлоквин, бупроприон или трамадол). (вж. точка 4.4)

Вазоконстрикторни средства: поради възможните ефекти върху кръвното налягане, атомоксетин трябва внимателно да се употребява съвместно с вазоконстриктори.

Лекарствени продукти, които влияят върху ефекта на норадреналин: лекарствени продукти, които влияят върху ефекта на норадреналин, трябва внимателно да се употребяват съвместно с атомоксетин, поради възможността за адитивни или синергични фармакологични ефекти. Примерите включват антидепресанти като напр., имипрамин, венлафаксин и миртазапин, или деконгестантите псевдофедрин или фенилефрин.

Лекарствени продукти, които повлияват стомашното *pH*: лекарствени продукти, които повишават стомашното *pH* (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид, омепразол) нямат ефект върху бионаличността на атомоксетин.

Лекарствени продукти, които се свързват в голяма степен с плазмените протеини: проведени са *in vitro* проучвания за изместване на лекарствения продукт от местата на свързване с плазмените протеини с атомоксетин и други лекарствени продукти, които се свързват в голяма степен с плазмените протеини в терапевтични концентрации. Варфарин, ацетилсалицилова киселина, фенитоин или диазепам не повлияват свързването на атомоксетин с албумина. Подобно, атомоксетин не повлиява свързването на тези съединения с албумина.

Ефекти на атомоксетин върху други лекарствени средства:

Цитохром P450 ензими: Атомоксетин не причинява клинично значимо инхибиране или индукция на цитохром P450 ензимите, включително CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 и CYP2C9. *In vitro* проучвания сочат, че атомоксетин не причинява клинично значима индукция на CYP1A2 и CYP3A.

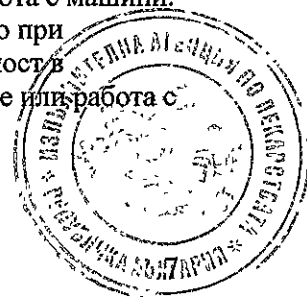
#### 4.6 Бременност и кърмене

За атомоксетин няма налични клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Атомоксетин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за фетуса.

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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Атомоксетин се свързва с повишена честота на умора в сравнение с плацебо. Само при педиатрични пациенти атомоксетин се свързва с повишена честота на сомнолентност в сравнение с плацебо. Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват шофиране или работа с опасни машини, докато не се убедят, че действието на атомоксетин е преминало.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Деца и юноши:

В плацебо контролирани проучвания при деца най-честите нежелани събития, свързани с атомоксетин, са главоболие, коремна болка<sup>1</sup> и намален апетит и са съобщавани съответно при приблизително 19%, 18% и 16% от пациентите, но рядко водят до прекъсване на приема на лекарствения продукт (честота на прекъсване е 0,1% за главоболие, 0,2 % за коремна болка и 0,0% за намален апетит). Коремната болка и намаленият апетит обикновено са преходни.

Във връзка с намаляването на апетита, някои пациенти губят тегло в началото на лечението (средно около 0,5 kg) и този ефект е най-голям при най-високите дози. След първоначално намаление на теглото пациентите, лекувани с атомоксетин, показват средно нарастване на теглото по време на продължително лечение. Темповете на растеж (тегло и ръст) след 2-годишно лечение са близки до нормите за възрастта (вж. точка 4.4.).

Гадене, повръщане и сомнолентност<sup>2</sup> може да се наблюдават при около 10% до 11% от пациентите особено през първия месец на лечение. Все пак тези епизоди обикновено са леки до средно тежки и транзиторни и не водят до сигнификантен брой пациенти, прекъснали лечението (честота на прекъсване  $\leq 0,5\%$ ).

В плацебо контролирани клинични проучвания при деца, пациентите, приемащи атомоксетин, имат средно повишение на сърдечната честота с около 6 удара/минута и средно повишение на систолното и диастолно кръвно налягане с около 2 mmHg в сравнение с плацебо. В плацебо контролирани проучвания при възрастни, пациентите, приемащи атомоксетин, имат средно повишение на сърдечната честота от 5 удара/минута и средно повишение на систолното (около 2 mmHg) и диастолното налягане (около 1 mmHg) в сравнение с плацебо.

Поради неговия ефект върху съдовия тонус, при пациенти, приемащи атомоксетин, са съобщавани ортостатична хипотония (0,2%) и синкоп (0,8% ). Атомоксетин трябва внимателно да се употребява при всяко състояние, което може да предразположи пациентите към хипотония.

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

### Таблица: Нежелани лекарствени реакции

Приблизителна оценка на честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), данни от спонтанни съобщения (неизвестна честота - от наличните данни не може да бъде направена оценка).





Системо- органични класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Постмаркетингова употреба Спонтанни съобщения *
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит.	Анорексия (загуба на апетит).		
Психични нарушения		Раздразнителност, колебания в настроението, инсомния <sup>3</sup> .	Суицид-свърза ни събития, агресивност, враждебност, емоционална лабилност**, Ранно събуждане сутрин.	Психози (включително халюцинации),** възбуда**
Нарушения на нервната система	Главоболие, сомнолентност <sup>2</sup> .	Замаяност.	Синкоп, тремор, мигрена.	Гърчове***
Нарушения на очите			Мидриаза	
Сърдечни нарушения			Палпитации, синусова тахикардия.	Удължаване на QT- интервала***
Съдови нарушения				Феномен на <i>Raynaud</i>
Стомашно-чрев ни нарушения	Коремна болка <sup>1</sup> , повръщане, гадене.	Констипация, диспепсия.		
Хепато- биларни нарушения				Абнормни резултати от изследвания, отразяващи чернодробната функция, жълтеница, хепатит.**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, обрив.	Сърбеж, хиперхидроза, Алергични реакции	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Закъснение на началото на микцията Ретенция на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Приапизъм, генитална болка при мъже
Общи нарушения и ефекти на мястото на		Умора, летаргия	Астения	



приложение				
Изследвания		Намаляване на тегло, повишаване на кръвното налягане		

<sup>1</sup> Също включва болка в горната част на корема, стомашен дискомфорт, коремен дискомфорт и дискомфорт в епигастралната област.

<sup>2</sup> Също включва седация

<sup>3</sup> Също включва трудно заспиване и трудно заспиване след събуждане през нощта

\* Тези съобщения произлизат от докладвано спонтанно събитие и не е възможно честотата да се определи прецизно.

\*\* Вижте точка 4.4

\*\*\* Вижте точка 4.4 и точка 4.5

### СУР2D6 бавни метаболизатори (БМ)

Следните нежелани събития настъпват при поне 2% от пациентите - СУР2D6 бавни метаболизатори (БМ) и са статистически значимо по-чести при тях в сравнение с пациентите- СУР2D6 бързи метаболизатори (ЕМ): намален апетит (24,1% от ЛМ, 17,0% от ЕМ); смесена инсомния (включително инсомния, трудно заспиване след събуждане през нощта, и трудно заспиване, 14,9% от БМ, 9,7% от ЕМ); смесена депресия (включително депресия, голяма депресия, депресивен симптом, потиснато настроение и дисфория, 6,5% от БМ и 4,1% от ЕМ), намаление на теглото (7,3% от БМ, 4,4% от ЕМ), констипация 6,8% от БМ, 4,3% от ЕМ); тремор (4,5% от БМ, 0,9% от ЕМ); седация (3,9% от БМ, 2,1% от ЕМ); екскориация (3,9% от БМ, 1,7% от ЕМ); енуреза (3,0% от БМ, 1,2% от ЕМ); конюнктивит (2,5% от БМ, 1,2% от ЕМ); синкоп (2,5% от БМ, 0,7% от ЕМ); ранно събуждане сутринта (2,3% от БМ, 0,8% от ЕМ); мидриаза (2,0% от БМ, 0,6% от ЕМ). Следното събитие не отговаря на горните критерии, но следва да се отбележи : генерализирано тревожно разстройство (0,8% от БМ и 0,1% от ЕМ). В допълнение в проучвания, продължаващи до 10 седмици, загубата на тегло е по-ясно изразена при пациентите-БМ (средно 0,6 kg при ЕМ и 1,1 kg при БМ).

### Възрастни:

При възрастни най-често съобщаваните нежелани събития при лечение с атомoksetин са стомашно-чревни и инсомния. Оплакване от ретенция на урина или забавяне на началото на микцията при възрастни трябва да се разглежда за потенциално свързано с атомoksetин. Няма обезпокоителни съображения относно безопасността на употреба при активно или при продължително лечение.

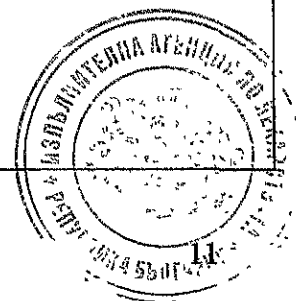
Следната таблица на нежеланите лекарствени реакции се базира на докладваните съобщения за нежелани събития и лабораторни изследвания по време на клинични проучвания при възрастни и от спонтанни постмаркетингови съобщения при деца/юноши и възрастни:

### Таблица: Нежелани лекарствени реакции

Приблизителна оценка на честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), данни от спонтанни съобщения (неизвестна честота - от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органни класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Постмаркетингова употреба Спонтанни съобщения *
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит.			
Психични нарушения	Инсомния <sup>2</sup>	Намалено либидо, нарушение на съня.	Ранно събуждане сутрин.	Суицид-свързани събития, агресивност, враждебност, емоционална лабилност,** Психоза (включително халюцинации),** възбуда**
Нарушения на нервната система		Замаяност, <i>sinus</i> -главоболие, парестезия, тремор.	Синкоп, мигрена.	Гърчове***
Сърдечни нарушения		Палпитации, тахикардия.		Удължаване на QT-интервала***
Съдови нарушения		Топли вълни.	Периферна студенина?	Феномен на <i>Raynaud</i>
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата, гадене.	Коремна болка <sup>1</sup> , констипация, диспепсия, флатуленция.		
Хепато-билиарни нарушения				Абнормни резултати от изследвания, отразяващи чернодробната функция, жълтеница, хепатит.**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, хиперхидроза, обрив.	Алергични реакции	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия, закъснение на началото на микцията, ретенция на урина		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Дисменорея, нарушение на еякулацията, еректилна дисфункция, нередовна менструация,	Липса на еякулация	Приапизъм



		нарушения на оргазма, простатит, генитална болка при мъже.		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора, летаргия, студени тръпки (втрисане).		
<b>Изследвания</b>		Намаляване на тегло	Повишаване на кръвното налягане	

<sup>1</sup> Също включва болка в горната част на корема, стомашен дискомфорт, коремен дискомфорт и епигастрален дискомфорт.

<sup>2</sup> Също включва трудно заспиване и трудно заспиване след събуждане през нощта

\* Тези съобщения произлизат от докладвано спонтанно събитие и не е възможно честотата да се определи прецизно.

\*\* Вижте точка 4.4

\*\*\* Вижте точка 4.4 и точка 4.5

#### 4.9 Предозиране

##### Признаци и симптоми:

В постмаркетинговия период има съобщения за нефатално остро и хронично предозиране на атомоксетин самостоятелно. Най-често съобщаваните симптоми, съпътстващи острото и хронично предозиране, са сомнолентност, възбуда, хиперактивност, абнормно поведение и стомашно-чревни симптоми. Повечето реакции са леки до средно тежки. Наблюдавани са признаци и симптоми, съответстващи на леко до средно силно активиране на симпатиковата нервна система (напр., мидриаза, тахикардия, сухота в устата), докладвани са и съобщения за сърбеж и обрив. Всички пациенти се възстановяват напълно след тези реакции. В някои случаи на предозиране с атомоксетин е съобщавано за гърчове и много рядко за удължаване на QT-интервала. Има също съобщения за остро предозиране с фатален изход, включващо поглъщане на атомоксетин и на поне още един лекарствен продукт.

Данните относно предозиране на атомоксетин по време на клинични изпитвания са ограничени. Не е настъпвало предозиране с фатален изход по време на клинични проучвания.

##### Лечение на предозирането:

Трябва да се осигурят свободно проходими дихателните пътища. Медицински въглен може да е полезен за ограничаване на абсорбцията, ако пациентът се появи в рамките на 1 час от поглъщането. Препоръчва се мониториране на сърдечните и жизнените показатели заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мероприятия. Пациентът трябва да се наблюдава за минимум 6 часа. Тъй като атомоксетин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, диализата едва ли ще е полезна при лечение на предозирането.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: централно действащи симпатикомиметици  
АТС код: N06BA09



Атомоксетин е високо селективен и мощен инхибитор на пресинаптичния медиатор на норадреналина, с предполагаем механизъм на действие без пряко повлияване на медиаторите на серотонин или допамин. Атомоксетин притежава минимален афинитет към другите норадренергични рецептори или към други медиатори или рецептори на невротрансмитерите.

Атомоксетин има два основни метаболита, в резултат на окислението му:

4-хидроксиатомоксетин и N-дезметилатомоксетин. 4-хидроксиатомоксетин е еквипотентен на атомоксетин като инхибитор на медиатора на норадреналин, но за разлика от атомоксетин този метаболит упражнява и инхибиторна активност върху медиатора на серотонина. Все пак, всеки ефект върху този транспортен белтък (преносител) вероятно е минимален, тъй като повечето от 4-хидроксиатомоксетин допълнително се метаболизират, по такъв начин той циркулира в плазмата в много по-ниски концентрации (1% от концентрацията на атомоксетин при бързите метаболитизатори и 0,1% от концентрацията на атомоксетин при бавните метаболитизатори). N-дезметилатомоксетин притежава съществено по-ниска фармакологична активност в сравнение с атомоксетин. Той циркулира в плазмата в по-ниски концентрации при бързите метаболитизатори и в сравними концентрации с изходния лекарствен продукт при бавните метаболитизатори в равновесно състояние.

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

Strattera е изследван в проучвания при над 5 000 деца и юноши с ADHD. Ефикасността на Strattera при лечение на ADHD първоначално е установена в шест рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания с продължителност от шест до девет седмици. Белезите и симптомите на ADHD са оценявани чрез сравняване на средната промяна от изходната до крайната точка за пациентите, лекувани със Strattera, и за пациентите, третирани с плацебо. Във всяко от шестте проучвания атомоксетин статистически значимо превъзхожда плацебо в редуциране на признаците и симптомите на ADHD.

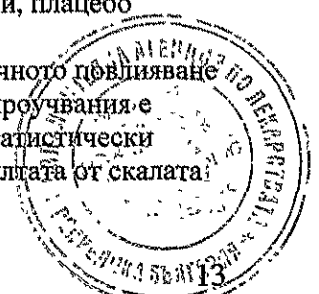
Допълнително ефикасността на атомоксетин, в поддържане повлияването на симптомите, се демонстрира в 1-годишно, плацебо контролирано проучване с над 400 пациенти, първоначално проведено в Европа (приблизително 3 месеца на активно лечение, последвано от 9 месеца на двойнослепо, плацебо контролирано поддържащо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

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

Атомоксетин не влошава тиковите при пациенти с ADHD и с коморбидни хронични моторни тикове или със синдрома на *Tourette*.

536 възрастни пациенти с ADHD са включени в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани клинични проучвания с продължителност от 10 седмици.

Пациентите получават STRATTERA два пъти дневно, титриран според клиничното повлияване в диапазона от 60 до 120 mg/дневно. Средната доза на STRATTERA за двете проучвания е приблизително 95 mg/дневно. В двете проучвания симптомите на ADHD са статистически значимо подобрили при лечение със STRATTERA, както се преценява по резултата от скалата



CAARS за оценка, диагностициране и мониториране на лечението на ADHD. Степента на подобрене на симптомите при възрастни е по-малка от тази, наблюдавана при деца. Продължително поддържане на ефекта при възрастни не е проявено.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция: Атомоксетин бързо и пълно се абсорбира след перорално приложение, достигайки средна максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) приблизително 1 до 2 часа след приема. Абсолютната бионаличност на атомоксетин след перорално приложение варира от 63% до 94% в зависимост от интериндивидуалните различия в умерения first pass метаболизъм. Атомоксетин може да се прилага независимо от приема на храна.

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

Метаболизъм: Атомоксетин първоначално е подложен на биотрансформация чрез ензимния път на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Индивидите с намалена активност на ензимите от този път (бавни метаболизатори) представляват около 7% от представителите на европеидната раса и имат по-високи плазмени концентрации на атомоксетин в сравнение с хора с нормална активност (бързи метаболизатори). За бавните метаболизатори AUC на атомоксетин е приблизително 10-пъти по-висока и  $C_{ss, max}$  е около 5-пъти по-висока отколкото при бързите метаболизатори. Основният метаболит, образуван след окисление, е 4-хидроксиатомоксетин, който бързо се глюкуронира. 4-хидроксиатомоксетин е еквипотентен на атомоксетин, но циркулира в плазмата в много по-ниски концентрации. Макар че 4-хидроксиатомоксетин се образува главно с помощта на CYP2D6, при индивиди с намалена активност на CYP2D6, 4-хидроксиатомоксетин може да се метаболизира от някои други ензими на цитохром P450, но по-бавно. Атомоксетин в терапевтични дози не потиска и не индуцира CYP2D6.

Елиминация: Средното време на полуживот на атомоксетин след перорално приложение е 3,6 часа при бързите метаболизатори и 21 часа при бавните метаболизатори. Атомоксетин се екскретира преди всичко като 4-хидроксиатомоксетин-О-глюкуронид, главно с урината. Линеиност/нелинеиност: фармакокинетиката на атомоксетин е линейна в диапазона на изследваните дози, както при бързите, така и при бавните метаболизатори.

### Специални групи пациенти

Увреждане на чернодробната функция води до намален клирънс на атомоксетин, до повишена експозиция на атомоксетин (AUC се повишава 2-пъти при умерено увреждане и 4-пъти при тежко увреждане) и до удължено време на полуживот на изходното лекарство в сравнение със здрави доброволци със същия генотип на CYP2D6 бърз метаболизатор. При пациентите с умерено до тежко увреждане на чернодробната функция (*Child Pugh* клас B и C) началните и поддържащите дози трябва да се коригират (вж. точка 4.2).

Средните плазмени концентрации на атомоксетин при пациентите с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) в повечето случаи са по-високи, отколкото тези при здрави доброволци, представено чрез увеличение на  $C_{max}$  (7% разлика) и  $AUC_{0-\infty}$  (приблизително 65% разлика). След коригиране на дозата спрямо телесното тегло, разликите между двете групи са сведени до минимум. Фармакокинетиката на атомоксетин и на неговите метаболити при индивиди с ТСББ предполага, че няма да е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и влияние върху развитието. Поради наложени дозови ограничения според клиничното (или прекомерното фармакологично) повлияване на животните от лекарственото вещество, съчетано с метаболитните различия между видовете, максималните толерирани дози, прилагани по време на неклинични проучвания, показва експониране на атомoksetин, подобно на или незначително над това, което е постигнато при пациенти - CYP2D6 бавни метаболитатори при максималната препоръчвана дневна доза.

Проведено е проучване при млади плъхове за оценка на ефектите на атомoksetин върху растежа, невроповеденческото и половото развитие. Наблюдавано е незначително забавяне в настъпването на проходимост на влагалището (всички дози) и отделяне на препуциума ( $\geq 10\text{mg/kg/дневно}$ ) и незначително намаление теглото на епидидимисите и броя на сперматозоидите ( $\geq 10\text{mg/kg/дневно}$ ); все пак, няма ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности. Значението на тези данни за хората е неизвестно.

Бременни зайци са третирани с дози до  $100\text{ mg/kg/дневно}$  атомoksetин, давани през периода на органогенеза. При тази доза в 1 от 3 проучвания се наблюдава намаляване на броя на живите фетуси, увеличение на ранната резорбция, незначително увеличаването на честотата на атипично начало на каротидната артерия и липсваща подключична артерия. Тези находки са наблюдавани при дози, водещи до незначителна токсичност за бременното животно. Честотата на тези данни е в рамките на установения стандарт. Дозата, която не води до поява на подобни находки е  $30\text{ mg/kg/дневно}$ . Експозицията ( $AUC$ ) на несвързан атомoksetин при зайци, при доза от  $100\text{ mg/kg/дневно}$ , е приблизително 3,3 пъти (CYP2D6 бързи метаболитатори) и 0,4 пъти (CYP2D6 бавни метаболитатори) тази при хора при максимална дневна доза от  $1,4\text{mg/kg/дневно}$ . Данните в едно от три проучвания при зайци са двусмислени (неясни) и практическото значение за хора е неизвестно.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулите съдържат:

Скорбяла, модифицирана (царевица)  
Диметикон

#### Състав на капсулата:

Натриев лаурилсулфат  
Желатин  
Черно мастило SW-9008 или SW-9010  
(съдържащо Шеллак и Черен железен оксид E 172)

#### Състав на оцветителите на капачката на капсулата:

5 mg: Жълт железен оксид E 172  
10 mg: Титанов диоксид E 171  
18 mg: Жълт железен оксид E 172  
25 mg, 40 mg и 60 mg: FD&C синьо 2 (Индиго кармин) E 132 и Титанов диоксид E 171  
80 mg и 100 mg: Жълт железен оксид E 172, Червен железен оксид E 172, Титанов диоксид E 171

#### Състав на оцветителите на тялото на капсулата:

5 mg и 60 mg: Жълт железен оксид E 172



10 mg, 18 mg, 25 mg и 80 mg: Титанов диоксид Е 171  
40 mg: FD&C синьо 2 (Индиго кармин) Е 132 и Титанов диоксид Е 171  
100 mg: Жълт железен оксид Е 172, Червен железен оксид Е 172, Титанов диоксид Е 171

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

3 години.

#### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/ полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/ алуминиево фолио (Al) блистер .

Наличен е в опаковки от 7, 14, 28 и 56 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Капсулите с атомоксетин не бива да се отварят. Атомоксетин е дразнещо очите вещество. В случай, че съдържанието на капсулата влезе в контакт с очите, засегнатото око трябва незабавно да се промие обилно с вода и да се потърси лекарски съвет. Ръцете и потенциално замърсените повърхности трябва да се измият обилно веднага щом е възможно.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Холандия.

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

27 май 2009

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

27 май 2009

