

14079/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

14080/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

14081/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

14082/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

14083/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

14084/2021/01-02-03-04-05-06-07-08

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bitinex 10 mg capsule
Bitinex 18 mg capsule
Bitinex 25 mg capsule
Bitinex 40 mg capsule
Bitinex 60 mg capsule
Bitinex 80 mg capsule
Bitinex 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bitinex 10 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 10 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 11,43 mg.

Bitinex 18 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 18 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 20,57 mg.

Bitinex 25 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 25 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 28,57 mg.

Bitinex 40 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 40 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 45,71 mg.

Bitinex 60 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 60 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 68,57 mg.

Bitinex 80 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 80 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 91,42 mg.

Bitinex 100 mg capsule
Fiecare capsulă conține atomoxetină 100 mg echivalent cu clorhidrat de atomoxetină 114,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Bitinex 10 mg capsule

Capsulă mărimea 3 (lungimea 15,7±0,4 mm) cu capacul opac de culoare albă având marcat cu cerneală neagră "10" și corp opac de culoare albă având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

Bitinex 18 mg capsule

Capsulă mărimea 3 (lungimea 15,7±0,4 mm) cu capacul opac de culoare galbenă având marcat cu cerneală neagră "18" și corp opac de culoare albă având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

Bitinex 25 mg capsule

Capsulă mărimea 3 (lungimea 15,7±0,4 mm) cu capacul opac de culoare albastră având marcat cu cerneală neagră "25" și corp opac de culoare albă având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

Bitinex 40 mg capsule

Capsulă mărimea 3 (lungimea 15,7±0,4 mm) cu capacul opac de culoare albastră având marcat cu cerneală neagră "40" și corp opac de culoare albastră deschis având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

Bitinex 60 mg capsule

Capsulă mărimea nr. 2 (lungimea 17,6±0,4 mm) cu capacul opac de culoare albastră având marcat cu cerneală neagră "60" și corp opac de culoare galbenă având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

Bitinex 80 mg capsule

Capsulă mărimea nr. 2 (lungimea 17,6±0,4 mm) cu capacul opac de culoare brună având marcat cu cerneală neagră "80" și corp opac de culoare albă având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

Bitinex 100 mg capsule

Capsulă mărimea nr. 1 (lungimea 19,1±0,4 mm) cu capacul opac de culoare brună având marcat cu cerneală neagră "100" și corp opac de culoare maro având marcat cu cerneală neagră "mg" care conține o pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bitinex este indicat în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder=ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenți și la adulți, ca parte a unui tratament complex. Tratamentul trebuie inițiat de către un medic specialist în tratamentul ADHD, cum ar fi un medic având specialitatea pediatrie, psihiatrie pediatrică sau psihiatrie. Diagnosticul se va formula în concordanță cu criteriile DSM în vigoare sau cu ghidurile din ICD în vigoare.

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

Informații suplimentare privind administrarea în siguranță a acestui medicament:

Un program de tratament complex va include psihoterapie, măsuri educaționale și sociale și are ca

scop stabilizarea pacienților cu sindrom comportamental, caracterizat prin simptome care pot include antecedente de reducere cronică a capacității de menținere a atenției, distractibilitate, labilitate emoțională, impulsivitate, hiperactivitate moderată până la severă, semne neurologice minore și modificări ale EEG. Procesul de învățare poate fi sau nu afectat.

Tratamentul farmacologic nu este indicat la toți pacienții cu acest sindrom și decizia administrării acestui medicament trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a severității simptomelor pacientului și gradului de afectare a acestuia, în raport cu vârsta pacientului și persistența acestora.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Copii și adolescenți

Doze pentru copii și adolescenți cu greutate până la 70 kg

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

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

Tratamentul cu Bitinex trebuie inițiat cu o doză zilnică totală de 40 mg atomoxetină. Doza inițială trebuie menținută timp de minim 7 zile, înainte de a se trece la creșterea treptată a dozei, corelată cu răspunsul clinic și tolerabilitatea. Doza de întreținere recomandată este 80 mg până la 100 mg atomoxetină.

Doza totală zilnică maximă recomandată este de 100 mg atomoxetină. Nu a fost evaluată sistematic siguranța administrării de doze unice mai mari de 120 mg și doze zilnice totale mai mari de 150 mg.

Adulți

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

Informații suplimentare privind administrarea în siguranță a acestui medicament

Screening-ul pretratament:

Înainte de a se prescrie, este necesar a se parcurge antecedentele medicale și a se face o evaluare inițială a stării cardiovasculare a pacientului, care să includă tensiunea arterială și frecvența cardiacă (vezi pct 4.3 și 4.4).

Monitorizare regulată:

Statusul cardiovascular trebuie monitorizat regulat prin înregistrarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace pe o fișă de urmărire, după fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin la 6 luni. Pentru pacienții copii și adolescenți, este recomandată utilizarea unei fișe de urmărire. Pentru adulți, trebuie respectate ghidurile de referință actuale referitoare la hipertensiune arterială (vezi pct.4.4).

Întreruperea tratamentului:

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

Tratamentul cu Bitinex nu trebuie administrat pe o perioadă nedeterminată de timp. Trebuie realizată o reevaluare a necesității continuării tratamentului mai mult de 1 an, în special în cazul în care pacientul a atins un răspuns stabil și satisfăcător.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

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

Insuficiența hepatică:

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

Insuficiența renală:

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

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

Copii cu vârsta sub șase ani:

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

Mod de administrare

Administrare orală.

Bitinex poate fi administrat cu sau fără alimente.

Capsulele nu trebuie deschise, iar conținutul capsulei nu trebuie îndepărtat și utilizat în oricare alte moduri.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

În studiile clinice, utilizarea atomoxetinei s-a asociat cu risc crescut de midriază și, în consecință, utilizarea ei nu este recomandată la pacienții cu glaucom cu unghi îngust.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienți cu tulburări cardiovasculare sau cerebrovasculare severe,

(vezi pct. 4.4 - Efecte cardiovasculare). Tulburările cardiovasculare severe pot include hipertensiune arterială severă, insuficiență cardiacă, boală ocluzivă arterială, angină, boală cardiacă cu impact hemodinamic semnificativ, cardiomiopatii, infarct miocardic, aritmii cu risc letal și canalopatii (tulburări cauzate de disfuncții ale canalelor ionice). Tulburările cerebrovasculare severe pot fi anevrismul și accidentul vascular cerebral.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienții cu feocromocitom sau cu feocromocitom în antecedente (vezi pct 4.4 - Efecte cardiovasculare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Comportament asociat suicidului

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

Moarte subită și anomalii preexistente ale structurii cardiace:

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

Efecte cardiovasculare

Atomoxetina poate influența frecvența cardiacă și tensiunea arterială. Cei mai mulți pacienți care utilizează atomoxetină prezintă o creștere moderată a frecvenței cardiace (media <10 bpm) și/sau o creștere a tensiunii arteriale (media <5 mmHg) (vezi pct. 4.8).

Cu toate acestea, datele combinate din studiile clinice ADHD controlate sau necontrolate, arată că aproximativ 8-12% dintre copii și adolescenți și 6-10% dintre adulți prezintă modificări mai pronunțate ale frecvenței cardiace (cu 20 bătăi pe minut sau mai mult) și ale tensiunii arteriale (15-20 mmHg sau mai mare). Analiza acestor date din studiile clinice a arătat că aproximativ 15-26 % dintre copii și adolescenți și 27-32% dintre adulții care au prezentat astfel de modificări ale tensiunii arteriale și frecvenței cardiace în timpul tratamentului cu atomoxetină au avut creșteri susținute sau progresive. Modificările susținute pe termen lung ale tensiunii arteriale pot conduce la consecințe clinice cum este hipertrofia miocardului.

Ca rezultat al acestor date, pacienților care sunt eligibili pentru tratamentul cu atomoxetină trebuie să li se efectueze o anamneză și o examinare obiectivă minuțioasă pentru depistarea afecțiunilor cardiace, iar pentru cazurile la care constatările inițiale sugerează o boală cardiacă sau la care se evidențiază în antecedente o boală cardiacă, se impune, în continuare, o evaluare de către un specialist cardiolog.

Statusul cardiovascular trebuie monitorizat regulat cu înregistrarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace pe o fișă de urmărire înainte de începerea tratamentului, în timpul tratamentului, după fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin la 6 luni pentru a evidenția posibile creșteri, semnificative clinic. Pentru pacienții copii și adolescenți, este recomandată utilizarea unei fișe de urmărire. Pentru adulți, trebuie respectate ghidurile de referință actuale referitoare la hipertensiunea arterială.

Atomoxetina nu trebuie utilizată la pacienții cu probleme cardiovasculare sau cerebrovasculare severe (vezi pct 4.3 - Afecțiuni Cardiovasculare și Cerebrovasculare Severe).

Atomoxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții a căror condiție medicală poate să se agraveze prin creșterea tensiunii arteriale și a pulsului, cum sunt pacienții cu hipertensiune arterială, tahicardie sau cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare.

Pacienții care au dezvoltat simptome cum ar fi palpitații, dureri în piept, sincopă inexplicabilă, dispnee sau alte simptome sugestive ale bolii cardiace în timpul tratamentului cu atomoxetină trebuie să fie evaluați imediat de către un specialist cardiolog.

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

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

Efecte cerebrovasculare:

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

Efecte hepatice:

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

Simptome psihotice sau maniacale:

Tratamentul cu atomoxetină în doze uzuale la pacienți care nu au antecedente de boală psihotică sau maniacală poate determina simptome psihotice sau maniacale, cum sunt, halucinațiile, gândirea delirantă, mania sau agitația. Dacă apar asemenea simptome, trebuie luat în considerare posibilul rol cauzal al atomoxetinei și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Nu poate fi exclusă posibilitatea ca Bitinex să determine exacerbarea simptomelor psihotice sau maniacale preexistente.

Comportament agresiv, ostilitate sau labilitate emoțională:

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

Evenimente de hipersensibilitate posibile:

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

Iritații oculare:

Capsulele nu trebuie deschise. Atomoxetina este un iritant ocular. În eventualitatea în care conținutul capsulei vine în contact cu ochii, ochii afectați trebuie clătiți imediat cu apă, și trebuie solicitat consult medical. Măinile și orice suprafață potențial contaminată trebuie spălată cât mai repede posibil.

Crize convulsive:

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

Creștere și dezvoltare:

În cursul tratamentului cu atomoxetină trebuie monitorizată creșterea și dezvoltarea neuropsihică a copiilor și adolescenților. Pacienții care necesită tratament de lungă durată trebuie monitorizați și, la

copiii și adolescenții la care creșterea este insuficientă sau nu prezintă creștere ponderală satisfăcătoare, trebuie luate în considerare scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului. Datele clinice nu sugerează efecte nocive ale atomoxetinei asupra proceselor cognitive sau a maturizării sexuale, cu toate acestea, există informații limitate privind administrarea pe termen lung. Prin urmare, pacienții care necesită tratament de lungă durată vor fi atent monitorizați.

Apariție nouă sau agravare a depresiei, anxietății și ticurilor comorbide:

Într-un studiu clinic controlat la pacienții copii și adolescenți cu ADHD și comorbidități cronice de tip ticuri motorii sau Sindromul Tourette, nu s-a observat o agravare a ticurilor la pacienții tratați cu atomoxetină comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un studiu clinic controlat la pacienți adolescenți cu ADHD și tulburare depresivă majoră, nu s-a observat o agravare a simptomatologiei depresive la pacienții tratați cu atomoxetină comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. În două studii clinice controlate (unul la pacienți copii și adolescenți și unul la pacienți adulți), la pacienți cu ADHD și tulburări de anxietate ca și comorbidități, pacienții tratați cu atomoxetină nu au avut o agravare a simptomatologiei anxioase comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo.

După punerea pe piață, au existat raportări rare de cazuri de anxietate și depresie sau stare depresivă și raportări foarte rare de ticuri la pacienți care au utilizat atomoxetină (vezi pct. 4.8).

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

Copii cu vârsta sub șase ani:

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

Altă utilizare terapeutică:

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra atomoxetinei:

IMAO:

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

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

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

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

Salbutamol (sau alți beta₂agoniști):

Atomoxetina trebuie administrată cu prudență la pacienții tratați cu salbutamol, administrat în doze mari prin nebulizare sau administrat sistemic (sau alți beta₂agoniști), deoarece se poate potența efectul asupra sistemului cardiovascular.

Există constatări contradictorii în ceea ce privește această interacțiune. Administrarea sistemică a salbutamolului (600 micrograme i.v. de-a lungul unei perioade de 2 ore) în combinație cu atomoxetină (60 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile) a determinat creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. Acest efect a fost cel mai intens după administrarea inițială, concomitentă de salbutamol și atomoxetină, dar a revenit la valorile inițiale, după 8 ore.

Cu toate acestea, într-un studiu separat al sănătății populației adulte aparținând rasei galbene ce a inclus metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă, efectele asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace ale unei doze standard de salbutamol (200 micrograme), administrată inhalator, nu au fost exacerbate de administrarea concomitentă, de scurtă durată, a atomoxetinei (80 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile).

În mod similar, după administrarea inhalatorie repetată de salbutamol (800 μg) frecvența cardiacă nu a prezentat modificări atât în prezența cât și în absența atomoxetinei.

Frecvența cardiacă și tensiunea arterială trebuie monitorizate atent, cu posibile ajustări de doze atât pentru atomoxetină cât și pentru salbutamol (sau alt beta₂agonist), în cazul administrării în asociere a acestor medicamente atunci când apar creșteri semnificative ale frecvenței cardiace sau ale tensiunii arteriale.

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

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

Medicamente antihipertensive:

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

Medicamente vasopresoare sau medicamente care cresc tensiunea arterială:

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

Medicamente care influențează farmacocinetica noradrenalinei:

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

Medicamente care influențează pH-ul gastric:

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

Medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic:

In vitro, s-au efectuat studii de deplasare de pe proteinele plasmatic cu atomoxetină și cu alte medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, la concentrațiile terapeutice. Warfarina, acidul acetilsalicilic, fenitoina sau diazepamul nu au influențat legarea atomoxetinei de albumina umană. În mod similar, atomoxetina nu a influențat legarea acestor medicamente de albumina umană.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Copii și adolescenți

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

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

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

Tulburări hepatobiliare			Concentrații crescute ale bilirubinei serice*	Valori anormale/crescute ale testelor funcționale hepatice, icter, hepatită afectare hepatică, insuficiență hepatică acută*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie	Hiperhidroză, reacții alergice	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Ezitare la inițierea micțiunii, retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Priapism, durere la nivelul organelor genitale masculine
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, letargie, dureri în piept (vezi pct. 4.4)	Astenie	
Investigații diagnostice	Creșterea tensiunii arteriale ⁴ , creșterea frecvenței pulsului ⁴	Scădere ponderală		

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

²Include, de asemenea, sedare.

³Include insomnie de adormire, insomnie de trezire în timpul nopții și insomnie terminală (de trezire matinală precoce)

⁴Constatări în ceea ce privește tensiunea arterială și frecvența cardiacă au fost făcute pe baza măsurării semnelor vitale.

**Vezi pct. 4.4

***Vezi pct. 4.4 și 4.5

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă prin intermediul CYP2D6 (ML)

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

Suplimentar, în studii clinice cu o durată de până la 10 săptămâni, scăderea ponderală a fost mai pronunțată la pacienții ML (în medie 0,6 kg la MR și 1,1 kg la MI).

Adulți:

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice privind ADHD la adulți, următoarele aparate, sisteme și organe au avut cea mai ridicată frecvență a reacțiilor adverse în timpul tratamentului cu atomoxetină: gastro-intestinal, sistemul nervos și tulburările psihice. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) raportate au fost reprezentate de scăderea apetitului alimentar (14,9%), insomnie (11,3%), cefalee (16,3%), xerostomie (18,4%) și greață (26,7%). Majoritatea acestor reacții adverse au avut o severitate ușoară sau moderată, majoritatea reacțiilor adverse raportate cel mai frecvent ca fiind severe au fost greața, insomnia, fatigabilitatea și cefaleea.

Acuzele legate de retenția urinară sau de ezitarea la inițierea micțiunii trebuie considerate a avea o potențială legătură cu tratamentul cu atomoxetină.

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar			
Tulburări psihice	Insomnie ²	Agitație*, libidou scăzut, tulburări ale somnului, depresie și stare depresivă*, anxietate.	Evenimente asociate suicidului*, agresivitate*, ostilitate și labilitate emoțională*, neliniște, ticuri*	Psihoză (incluzând halucinații*)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, disgeuzie, parestezie, somnolență (incluzând sedare), tremor	Sincopă, migrenă, hipoestezie*	Crize convulsive**
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	
Tulburări cardiace		Palpitații, tahidardie	Prelungirea intervalului QT**	
Tulburări vasculare		Roșeață, bufeuri	Extremități reci	Fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee (vezi pct. 4.4)	
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie, greață	Durere abdominală ¹ , constipație, dispepsie, flatulență, vărsături		
Tulburări hepatobiliare				Valori anormale/ crescute ale

				testelor funcționale hepatice, icter, hepatită, afectare hepatică, insuficiență hepatică acută, concentrații crescute ale bilirubinei serice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie	Reacții alergice ⁴ , prurit, urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Spasme musculare	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, poliurie, ezitare la inițierea micțiunii, retenție urinară	Urgență la urinat	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Dismenoree, tulburări de ejaculare, disfuncție erectilă, prostatită, durere la nivelul organelor genitale masculine	Anorgasmie masculină, menstruație neregulată, orgasm anormal	Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate, letargie, frisoane, stare de nervozitate, iritabilitate, senzație de sete	Senzație de frig, durere în piept (vezi pct 4.4)	
Investigații diagnostice	Creștere a tensiunii arteriale ³ , Creștere a frecvenței cardiace ³	Scădere ponderală		

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

²Include, de asemenea, insomnie de adormire, insomnie de trezire în timpul nopții și insomnie terminală (de trezire matinală precocă).

³Constatări în ceea ce privește tensiunea arterială și frecvența cardiacă au fost făcute pe baza măsurării semnelor vitale.

⁴Inclusiv reacții anafilactice și angioedem

*Vezi pct. 4.4

**Vezi pct. 4.4 și 4.5

Metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă (ML) prin intermediul CYP2D6

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

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

Tratamentul

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: simpatomimetice cu acțiune centrală, codul ATC: N06BA09.

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Atomoxetina este un inhibitor foarte selectiv și puternic al transportorului pre-sinaptic al noradrenalinei (presupusul său mecanism de acțiune), fără să afecteze direct transportorii serotoninei sau dopaminei. Atomoxetina are afinitate minimă pentru alți receptori noradrenergici sau pentru alți transportori sau receptori ai neurotransmițătorilor. Atomoxetina are doi metaboliți principali rezultați prin oxidare: 4-hidroxiatomoxetină și N-dimetilatomoxetină. 4-hidroxiatomoxetina este echipotentă cu atomoxetina, ca inhibitor al transportorului noradrenalinei, dar, spre deosebire de atomoxetină, acest metabolit exercită și o oarecare activitate inhibitoare asupra transportatorului de serotonină. Totuși, efectul asupra acestui transportator este probabil minim, deoarece majoritatea 4-hidroxiatomoxetinei este metabolizată în continuare, astfel încât circulă în plasmă la concentrații mult mai mici (1% din concentrația de atomoxetină, la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă și 0,1% din concentrația de atomoxetină la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă). N-dimetilatomoxetina are o activitate farmacologică substanțial mai mică decât a atomoxetinei. Circulă în plasmă în concentrații mici la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă și în concentrații comparabile cu ale medicamentului nemodificat la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Copii și adolescenți

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

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

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

Studii cu comparator activ:

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, la copii și adolescenți, având durată de 6 săptămâni, care a testat non-inferioritatea atomoxetinei față de un comparator standard de metilfenidat cu eliberare prelungită, comparatorul a fost asociat cu rate de răspuns superioare față de atomoxetină. Procentul de pacienți clasificați ca respondenți a fost de 23,5% (placebo), 44,6% (atomoxetină) și 56,4% (metilfenidat). Atât atomoxetina cât și comparatorul au fost statistic superior comparativ cu placebo și metilfenidatul a fost statistic superior atomoxetinei ($p=0,016$). Cu toate acestea, acest studiu a exclus pacienții non-responsivi la terapia cu medicație stimulantă.

Adulți

Atomoxetina a fost studiată în cadrul studiilor clinice în cazul a peste 4800 adulți care au întrunit criteriile de diagnosticare DSM-IV pentru ADHD. Eficacitatea de scurtă durată a atomoxetinei în cazul tratamentului adulților a fost stabilită în cadrul a șase studii randomizate, dublu-oarbe, placebo controlate cu o durată cuprinsă între zece și șaisprezece săptămâni. Semnele și simptomele ADHD au fost evaluate prin compararea modificării medii dintre momentul inițial și momentul final la pacienții tratați cu atomoxetină și la cei cărora li s-a administrat placebo. În fiecare dintre aceste șase studii, atomoxetina a fost semnificativ statistic superioară în reducerea semnelor și simptomelor de ADHD, comparativ cu placebo (Tabelul X).

Pacienții tratați cu atomoxetină au prezentat îmbunătățiri mai mari semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește impresia clinică globală a severității (CGI-S) la momentul final comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în toate cele 6 studii de scurtă durată și au prezentat, de asemenea, îmbunătățiri mai mari semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește activitățile obișnuite zilnice pe fondul ADHD în 3 dintre studiile de scurtă durată în care a fost evaluat acest aspect (Tabelul X). Eficacitatea pe termen lung a fost confirmată în cadrul a 2 studii placebo controlate cu o durată de 6 luni, însă nu a fost demonstrată în cadrul unui al treilea studiu (Tabelul X).

Tabelul X Măsurători ale modificărilor medii referitoare la eficacitate în cadrul studiilor placebo controlate

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

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

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

În cadrul analizelor referitoare la sensibilitate realizate cu metoda observației de la momentul inițial

reportate pentru pacienții fără nicio măsurătoare ulterioară momentului inițial (respectiv, toți pacienții tratați), rezultatele au fost în conformitate cu rezultatele indicate în Tabelul X.

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

Tabelul Y Numărul (n) și Procentul de Pacienți care Întrețin Criteriile de Răspuns în cadrul Studiilor Grupate Placebo Controlate

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

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

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

Studiu asupra QT/QTc

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica atomoxetinei la copii și adolescenți este similară cu cea a adulților. Farmacocinetica

atomoxetinei nu a fost evaluată la copiii cu vârsta sub 6 ani.

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Atomoxetinea este metabolizată, în principal, prin intermediul enzimei 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6). Persoanele care prezintă o activitate redusă a acestei căi de metabolizare (metabolizatori cu activitate enzimatică lentă) reprezintă aproximativ 7% din totalul populației aparținând rasei albe și au concentrații plasmatice crescute ale atomoxetinei, comparativ cu cei care au activitate normală a acestei căi de metabolizare (metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă). La metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, ASC a atomoxetinei este de aproximativ 10 ori mai mare, iar C_{max} la starea de echilibru este de aproximativ 5 ori mai mare decât în cazul metabolizatorilor cu activitate enzimatică extensivă. Metabolitul principal, obținut prin oxidare, este 4-hidroxiatomoxetinea, care este rapid glucurono-conjugată. 4-hidroxiatomoxetinea este echipotentă cu atomoxetinea, dar circulă în plasmă în concentrații mult mai mici. Cu toate că 4-hidroxiatomoxetinea se formează, în special prin intermediul CYP2D6, la persoanele cu activitate enzimatică redusă a CYP2D6, 4-hidroxiatomoxetinea se poate forma prin intermediul altor enzime ale citocromului P450, dar cu o rată mai lentă. Atomoxetinea, la doze terapeutice, nu inhibă sau induce CYP2D6. Enzimele citocromului P450: Atomoxetinea nu a determinat inhibarea sau inducerea semnificativ clinic a enzimelor citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 și CYP2C9.

Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a atomoxetinei, după administrarea orală, este 3,6 ore la metabolizatorii rapizi și 21 ore la metabolizatorii lenți. Atomoxetinea se excretă, în special sub formă de 4-hidroxiatomoxetină-O-glucurono-conjugat, în principal în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

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

Concentrațiile plasmatice medii de atomoxetină în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal (BRST) au fost, în general, mai mari decât creșterea medie a valorilor la voluntarii sănătoși, evidențiate prin C_{max} (diferență de 7%) și $ASC_{0-\infty}$ (diferență de aproximativ 65%). După ajustările în funcție de greutate, diferențele între cele două grupuri sunt minime. La pacienți cu BRST, farmacocinetica atomoxetinei și a metabolizatorilor săi sugerează că nu ar fi necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Din cauza limitării dozelor, impusă de răspunsul clinic al animalelor (sau a răspunsului farmacologic exagerat), în combinație cu diferențele metabolice dintre specii, dozele maxime tolerate la animalele utilizate în studiile non-clinice, au determinat expuneri similare sau ușor superioare celor obținute la pacienții metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6 și cărora li s-a administrat doza zilnică maximă recomandată.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb pregelatinizat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Dimeticonă (350)

Corpul capsulei

Bitinex 10 mg capsule

Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)
Apă purificată

Bitinex 18 mg capsule

Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Apă purificată

Bitinex 25 mg capsule

Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)

Indigotină (E132)
Apă purificată

Bitinex 40 mg capsule
Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)
Indigotină (E132)
Apă purificată

Bitinex 60 mg capsule
Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)
Indigotină (E132)
Oxid galben de fer (E172)
Apă purificată

Bitinex 80 mg capsule
Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Apă purificată

Bitinex 100 mg capsule
Gelatină
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Apă purificată

Cerneală pentru inscripționare (neagră)
Shellac 45% (20% esterificat) în etanol
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere PVC-PE-PCTFE/Al sau blistere OPA-AL-PVC/Al.

Mărimea ambalajului:

7, 14, 28 și 56 capsule

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14078/2021/01-08

14079/2021/01-08

14080/2021/01-08

14081/2021/01-08

14082/2021/01-08

14083/2021/01-08

14084/2021/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021