KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATTEX 25 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir kapsül, 25 mg atomoksetine eşdeğer miktarda atomoksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.
ATTEX 25 mg Kapsül; beyaz veya beyazımsı renkli toz içeren gövdesi opak beyaz kapağı mavi renkli sert jelatin kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ATTEX, 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu'nun (DEHB) tedavisinde, ergenlerde ve yetişkinlerde daha kapsamlı bir tedavi programının parçası olarak endikedir. DEHB tedavisi pediyatrist, çocuk/ergen psikiyatristi ya da psikiyatrist gibi bir uzman hekim tarafından başlatılmalıdır. Tanı güncel DSM kriterlerine ya da ICD deki kılavuzlara göre yapılmalıdır.

Yetişkinlerde, çocukluk çağındaki DEHB semptomlarının varlığı doğrulanmalıdır. Hastanın sosyal çevresiyle işbirliği faydalı olabilir. Bu semptomların belirsiz olduğu durumlarda ATTEX'e başlanmamalıdır. Sadece bir ya da daha fazla DEHB semptomunun varlığında tanı konulamaz. Tanı için klinik değerlendirmelere göre; orta ya da daha şiddetli fonksiyonel bozuklukla birlikte hastaların 2 veya daha fazla ortamda hayatlarını etkileyen (örneğin, sosyal, akademik ve/veya mesleki), en az orta şiddette DEHB'si olması gerekmektedir.

Atomoksetinin antidepresan bir etkisi olmayıp sadece DEHB tedavisinde endikedir.

<u>Bu ürünün güvenli kullanımı için ek bilgi:</u>
Bir kapsamlı tedavi programı, genellikle psikolojik, eğitim amaçlı ve sosyal ölçümleri içerir ve kısa dikkat süresi, dikkatin çabuk dağılması, emosyonel labilite, impulsivite, orta ile şiddetli düzeyde hiperaktivite, minör nörolojik belirtiler ve anormal EEG gibi semptomlar ile karakterize davranışsal bir sendromu olan hastaları stabilize etmeyi amaçlar. Öğrenme yetisi bozulabilir ya da etkilenmeyebilir.

Bu sendromu olan hastaların hepsinde farmakolojik tedavi endike değildir. İlacın kullanımına yönelik karar; hastaların semptom şiddetine, hastanın yaşı ile ilişkili yetersizliğe ve semptomların sürekliliğine göre yapılan kapsamlı bir değerlendirme ile verilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Vücut ağırlığı 70 kg'a kadar olan 6 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenlerde doz:
ATTEX'in başlangıç dozu yaklaşık olarak günlük toplam 0.5 mg/kg'dır. Başlangıç dozu klinik yanıt ve tolerabiliteye göre daha yüksek doza titre etmeden önce en az 7 gün süreyle idame ettirilmelidir. Tavsiye edilen idame dozu yaklaşık olarak günde 1.2 mg/kg'dır (hastanın ağırlığına ve atomoksetinin mevcut birim dozlarına bağlı olarak). Günde 1.2 mg/kg'dan daha yüksek dozlar fazladan bir yarar göstermemiştir. Günde 1.8 mg/kg'ın üstünde tek dozların ve 1.8 mg/kg'dan yüksek günlük toplam dozların güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bazı vakalarda tedaviye yetişkinlik döneminde de devam etmek uygun olabilir.

Vücut ağırlığı 70 kg'ın üzerinde olan 6 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenlerde doz:
ATTEX günlük toplam 40 mg dozda başlatılmalıdır. Başlangıç dozu klinik yanıt ve tolerabiliteye göre daha yüksek doza titre etmeden önce en az 7 gün süreyle idame ettirilmelidir. Tavsiye edilen günlük idame dozu 80 mg'dır. 80 mg'dan yüksek dozlar ek bir yarar göstermemiştir. Günlük önerilen maksimum toplam doz 100 mg'dır. Günde 120 mg'ın üzerindeki tek dozlar ve 150 mg'dan yüksek günlük toplam dozların güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Yetişkinler:
ATTEX günlük toplam 40 mg dozda başlatılmalıdır. Başlangıç dozu klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak yüksek doza titre etmeden önce en az 7 gün süreyle idame ettirilmelidir. Tavsiye edilen idame dozu 80-100 mg'dır. Günlük önerilen maksimum toplam doz 100 mg'dır. Günde 120 mg'ın üzerindeki tek dozlar ve 150 mg'dan yüksek günlük toplam dozların güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
ATTEX sabahları tek doz olarak aç ya da tok karnına alınabilir. Günde tek doz ATTEX alarak klinik yanıta (tolerabilite [örn. bulantı veya somnolans] ya da etkililik) ulaşamayan hastalar dozlarını günde iki kez eşit bölünmüş dozlar halinde sabah ve öğleden sonraları geç saatte veya akşamüzeri alabilirler.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir. ATTEX aç ya da tok karnına alınabilir.

İlacın güvenli kullanımı için ek bilgi:

Tedavi öncesi izleme;
Reçete etmeden önce hastanın uygun tıbbi öyküsü alınmalı ve kan basıncı ve kalp atım hızı dahil, hastanın kardiyovasküler durumunun başlangıç değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Tedavi sırasında izleme;
Her doz ayarlamasından sonra ve en az 6 ayda bir kan basıncı ve nabız ölçülerek kardiyovasküler durum düzenli olarak izlenip kayıt altına alınmalıdır. Pediyatrik hastalar için büyüme persentil tablosu kullanımı önerilir. Yetişkinlerde hipertansiyon için geçerli referans kılavuzlar takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Tedavinin kesilmesi;
Çalışma programında herhangi belirgin bir ilacı kesme semptomu tanımlanmamıştır. Önemli bir advers etki olması durumunda, atomoksetin aniden kesilebilir; aksi takdirde uygun bir zaman aralığında doz azaltılarak ilaç bırakılabilir.

ATTEX ile tedavinin süresiz olması gerekmez. Bir yıldan fazla devam eden tedavilerde özellikle stabil ve yeterli yanıt veren hastalarda ihtiyacın tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer yetmezliği:
Orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B), başlangıç ve hedef dozlar mutad dozun %50'sine düşürülmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), başlangıç ve hedef dozlar mutad dozun %25'ine düşürülmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Son dönem böbrek hastalığı bulunanlarda sağlıklı kişilere kıyasla atomoksetine sistemik olarak maruziyet daha yüksek olmuştur (yaklaşık %65'lik bir artış), ancak maruziyet mg/kg doza göre düzeltildiğinde bir farklılık görülmemiştir. Bu nedenle ATTEX son dönem böbrek hastalığı veya daha hafif düzeyde böbrek yetmezliği bulunan DEHB hastalarında normal doz rejimi kullanılarak uygulanabilir. Atomoksetin, son dönem böbrek hastalığı bulunan kişilerde hipertansiyonun şiddetini artırabilir (bkz bölüm 5.2).

Beyaz ırkın yaklaşık %7'si sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enziminin işlevsel olmamasına neden olan (CYP2D6 yavaş metabolize ediciler olarak adlandırılır) bir genotipe sahiptir. Bu genotipteki hastaların atomoksetine maruziyetleri, fonksiyonel enzime sahip olan hastalarla kıyaslandığında birkaç kat daha fazladır. Bu nedenle, yavaş metabolize edenler advers etkiler bakımından daha yüksek risk altındadırlar (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2). Yavaş metabolize eden genotipi bilinen hastalar için, daha düşük başlangıç dozu ve doz artırımında titrasyonun daha yavaş yapılması dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
6 yaşın altındaki çocuklarda ATTEX'in güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle ATTEX 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üzeri hastalarda atomoksetin kullanımı sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar
İlacın içerdiği etkin madde ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Atomoksetin, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ile birlikte veya MAOİ ile tedavi kesildikten sonra en az 2 hafta süresince kullanılmamalıdır. Atomoksetin tedavisi kesildikten sonra 2 hafta süresince MAOİ tedavisi başlatılmamalıdır.

Klinik çalışmalarda, atomoksetin kullanımı midriyazis görülme oranındaki artış ile ilişkili bulunduğundan, dar açılı glokomu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Atomoksetin semptomatik kardiyovasküler hastalığı olanlar, orta ya da ciddi hipertansiyonu olanlar ve kan basıncı ya da kalp atım hızının artması ile durumu klinik açıdan önemli derecede bozulabilecek ciddi kardiyovasküler ya da serebrovasküler bozuklukları olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4). Ciddi kardiyovasküler bozukluklar; ciddi hipertansiyon, kalp

yetmezliği, arteriyel okluzif hastalık, anjina, hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler, myokard enfarktüsü, hayatı potansiyel tehdit edici aritmiler ve kanalopatileri (iyon kanallarının disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan bozukluklar) içerebilir. Ciddi serebrovasküler bozukluklar serebral anevrizma ya da inmeyi içerebilir.

Bir MAOİ ile kombine olarak kullanıldığında, beyin monoamin konsantrasyonlarını etkileyen diğer ilaçlar ile ciddi, bazen fatal reaksiyonlar (hipertermi, rijidite, miyoklonus, yaşamsal belirtilerdeki olası hızlı değişimlerden kaynaklanan otonomik instabilite, deliryum ve komaya doğru ilerleyen aşırı ajitasyon da dahil olmak üzere mental durum değişimleri) bildirilmiştir. Bazı vakalar nöroleptik malign sendrom benzeri belirtiler göstermiştir. Bu reaksiyonlar, bu ilaçlar eşzamanlı veya yakın zamanlı verildiklerinde meydana gelir.

Atomoksetin feokromositoması olan ya da feokromositoma öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntiharla ilişkili davranış

Atomoksetinle tedavi edilen hastalarda intiharla ilişkili davranış (intihar girişimi ve intihar düşüncesi) bildirilmiştir. Çift kör klinik çalışmalarda, atomoksetin verilen hastalarda intiharla ilişkili davranışlar yaygın olmamakla birlikte, plasebo ile karşılaştırıldığında atomoksetinle tedavi edilen çocuk ve ergenlerde daha sık gözlenmiştir. Yetişkinlerde yapılan çift kör klinik çalışmalarda plasebo ile atomoksetin arasında intiharla ilişkili davranış sıklığı açısından bir farklılık bulunmamaktadır. DEHB için tedavi edilen hastalar intihar davranışının oluşması ya da kötüleşmesi açısından dikkatle izlenmelidir.

Ani ölüm ve önceden var olan kardiyak anomaliler

Atomoksetini olağan dozda alan yapısal kardiyak bozukluğu olan hastalarda ani ölümler rapor edilmiştir. Bazı ciddi yapısal kardiyak anomaliler tek başına artan ani ölüm riski taşısa da, atomoksetin bilinen ciddi yapısal kardiyak anomalisi olan hastalarda bir kardiyoloji uzmanının konsültasyonu ile dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Atomoksetin kalp atım hızını ve kan basıncını etkileyebilir.

Atomoksetin kullanan çoğu hastanın kalp atım hızı (ortalama <10 vuru/dakika) ve/veya kan basıncında (ortalama < 5 mmHg) hafif bir yükselme görülür (bkz. bölüm 4.8).

Ancak, DEHB klinik araştırmalarından elde edilen veriler atomoksetin kullanan hastanın (yaklaşık olarak çocuk ve ergenlerin %8-12'si ve yetişkinlerin %6 ila10'u) kalp atım hızlarında (20 vuru/dk veya üzeri) veya kan basıncında (15 - 20 mmHg veya üzeri) daha sık oranda değişiklik yaşadığını göstermektedir. Bu klinik çalışma verilerinin analizi sonucu atomoksetin tedavisi sırasında kan basıncı ve kalp atımında değişiklik yaşayan çocuk ve ergenlerin yaklaşık %15-26'sı ve yetişkinlerin yaklaşık %27-32'sinde bu değişikliğin devam ettiği ya da ilerlediği gösterilmiştir. Kan basıncında uzun süre devam eden değişiklikler potansiyel olarak miyokardiyal hipertrofi gibi klinik sonuçlara yol açabilir. Bu bulguların sonucunda, atomoksetinle tedavisi planlanan hastaların kardiyak hastalık oluşumu açısından geçmişi ve fiziksel muayene ile değerlendirilip eğer ilk bulgular bu gibi bir hastalık veya geçmişi akla getiriyorsa bir uzman tarafından kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

Klinik olarak önemli artışları tespit etmek için tedavi başlamadan önce ve tedavi sırasında, her doz ayarlamasından sonra ve en az her 6 ayda bir kalp atım hızı ve kan basıncı ölçülüp kaydedilmesi önerilmektedir. Pediyatrik hastalar için büyüme persentil tablosu kullanımı önerilmektedir. Yetişkinlerde hipertansiyon için güncel referans kılavuzlar takip edilmelidir.

Atomoksetin ciddi kardiyovasküler veya serebrovasküler bozuklukları olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Atomoksetin kan basıncı ve kalp atım hızında klinik açıdan önemli artış yaşamış (örn, kan basıncında 15-20 mmHg veya kalp atım hızında 20 vuru/dk) ve durumu kötüye gitmesi beklenen ciddi kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Atomoksetin kan basıncı veya kalp atım hızının artmasıyla kötüleşebilen hipertansiyon, taşikardi veya kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık gibi altta yatan bir tıbbi rahatsızlığı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Atomoksetin tedavisi sırasında palpitasyon, eforla göğüs ağrısı, açıklanamayan senkop, dispne ya da diğer semptomlar gibi anlamlı kardiyak hastalığı semptomları gelişen hastalar kardiyak değerlendirme için hemen uzmana başvurmalıdır.

Konjenital veya edinilmiş uzun QT veya Torsades de Pointes veya ailede QT uzaması öyküsü olan hastalarda atomoksetin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 4.8).

Atomoksetin tedavisine başlanılmadan ve tedavi boyunca önceden var olan veya altta yatan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık durumları araştırılmalı ve takip edilmelidir.

Tüm hastalarda olası ve klinik açıdan önemli artışları saptamak için atomoksetin tedavisine başlamadan önce, doz arttırıldıktan sonra ve tedavi sırasında özellikle tedavinin ilk aylarında periyodik olarak kalp atım hızı ve kan basıncının ölçülmesi önerilmektedir.

Hastalarda ortostatik hipotansiyon da bildirildiğinden, hastaları hipotansiyona yatkınlaştıracak durumlarda veya ani kalp atım hızı veya kan basıncı ile ilgili her türlü durumda atomoksetin dikkatle kullanılmalıdır.

Serebrovasküler etkiler
Serebrovasküler durumlar açısından ilave risk faktörleri (kardiyovasküler hastalık hikayesi, birlikte kullanılan kan basıncını artıran ilaçlar gibi) taşıyan hastalar atomoksetin ile tedaviye başladıktan sonra her muayenede nörolojik bulgu ve semptomlar açısından değerlendirilmelidir.

Hepatik etkiler
Çok seyrek olarak, karaciğer enzimlerinde artış ve sarılığın eşlik ettiği yüksek bilirubin seviyesi ile kendini gösteren karaciğer hasarı bildirilmiştir. Ayrıca çok seyrek olarak, akut karaciğer yetmezliğini içeren karaciğer hasarı bildirilmiştir. Sarılık tespit edilmiş ya da laboratuvar bulgularında karaciğer hasarı tespit edilmiş hastalarda atomoksetin kullanımı kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır.

Psikotik veya manik semptomlar
Daha önce psikotik hastalığı veya mani geçmişi olmayan çocuk ve ergenlerde halüsinasyonlar, delüzyonal düşünce, mani veya ajitasyon gibi tedaviyle gelişen psikotik veya manik semptomlar atomoksetinin mutad dozlarda kullanımıyla oluşabilir. Bu gibi semptomlar oluştuğunda buna atomoksetinin neden olduğu düşünülmeli ve tedavinin sonlandırılması değerlendirilmelidir. ATTEX'in daha önceden var olan psikotik veya manik semptomları alevlendirebileceği olasılığı ise dışlanamaz.

Agresif davranış, hostilite veya emosyonel labilite:
Klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında, atomoksetin ile tedavi gören çocuk, ergen ve yetişkinlerde hostilite (çoğunlukla agresyon, karşı gelme davranışı ve öfke) daha sık görülmektedir. Emosyonel labilite klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında atomoksetin ile tedavi gören

çocuklarda daha sık oranda görülmüştür. Hastalar agresif davranış, hostilite veya emosyonel labilitenin oluşumu ya da kötüleşmesi açısından yakından izlenmelidir.

Olası alerjik olaylar
Yaygın olmamakla birlikte, atomoksetin kullanan hastalarda anaflaktik reaksiyonlar, döküntü, anjiyonörotik ödem ve ürtiker gibi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Nöbetler
Nöbetler atomoksetin kullanımı ile birlikte potansiyel bir risktir. Nöbet öyküsü olan hastalarda atomoksetin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Başka bir neden teşhis edilmeden nöbet gelişen veya nöbet sıklığında artış gözlenen hastalarda atomoksetin kullanımının kesilmesi düşünülmelidir.

Büyüme ve gelişme
Atomoksetin ile tedavi süresince çocuk ve ergenlerde büyüme ve gelişmenin izlenmesi gerekir. Uzun süreli tedavi gerektiren hastalar izlenmeli ve büyümeyen ya da yeterli şekilde kilo almayan çocuk ve ergenlerde doz azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik veriler atomoksetinin algılama ya da cinsel olgunlaşma üzerinde sağlığa zararlı bir etkisi olduğunu göstermez, ancak uzun süreli tedavi ile ilgili veri sınırlıdır. Bu nedenle uzun süreli tedavi gereken hastalar dikkatle izlenmelidirler.

Yeni gelişen veya kötüleşen komorbid depresyon, anksiyete ve tikler
DEHB'si ve komorbid kronik motor tikleri ya da Tourette bozukluğu olan pediyatrik hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında atomoksetin ile tedavi edilen hastalar tiklerde kötüleşme yaşamamışlardır. DEHB'si ve Major Depresif Bozukluğu olan ergen hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında atomoksetin ile tedavi edilen hastalar depresyonda kötüleşme yaşamamışlardır. DEHB'si ve komorbid anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan iki kontrollü çalışmada, (biri pediyatrik hastalarda ve biri yetişkin hastalarda) plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında atomoksetin ile tedavi edilen hastalar anksiyetede kötüleşme yaşamamışlardır.

Atomoksetin alan hastalarda pazarlama sonrası seyrek olarak anksiyete, depresyon veya depresif ruh hali ve çok seyrek olarak tik bildirilmiştir.(bkz bölüm 4.8).

Atomoksetinle DEHB tedavisi gören hastalar anksiyete belirtileri, deprese ruh hali ve depresyon ya da tiklerin oluşumu ya da kötüleşmesi açısından izlenmelidir.

6 yaşın altındaki çocuklar
Bu yaş grubunda etkililik ve güvenlilik henüz belirlenmediğinden ATTEX 6 yaşın altındaki hasta çocuklarda kullanılmamalıdır.

Diğer terapötik kullanım
Atomoksetin, DEHB olmayan yetişkinlerde yürütülen klinik çalışmaların sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında, herhangi bir etki göstermediğinden major depresif epizodlar ve/veya anksiyetenin tedavisinde endike değildir (bkz. bölüm 5.1).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların atomoksetin üzerine olan etkileri:

MAOİ'ler: Atomoksetin MAOİ'leri ile birlikte veya MAOİ kullanımı kesildikten sonra 2 hafta süresince kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

CYP2D6 inhibitörleri (SSRI'lar (örn. fluoksetin, paroksetin), kinidin, terbinafin): Bu ilaçları alan hastalarda, atomoksetin maruziyeti 6-8 kat artmış olabilir ve $C_{ss,\ maks}$ yaklaşık 3-4 kat daha fazladır, çünkü atomoksetin CYP2D6 yoluyla metabolize edilir. Halihazırda CYP2D6 intibitörü ilaçları kullanan hastalarda atomoksetinin daha yavaş titrasyonu ve daha düşük nihai dozu gerekli olabilir. Eğer uygun atomoksetin dozu titre edildikten sonra bir CYP2D6 inhibitörü reçete edilmiş ya da tedaviye son verilmişse, o hasta için doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için klinik yanıt ve tolerabilite tekrar değerlendirilmelidir.

In vivo atomoksetin maruziyetindeki klinik olarak anlamlı artışların bilinmiyor olması riskinden dolayı, atomoksetin ile CYP2D6 dışındaki diğer etkili sitokrom P450 enzim inhibitörleri birlikte kullanılırken, CYP2D6'yı yavaş metabolize eden hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Salbutamol (veya diğer $beta_2$ adrenoseptör agonistleri):
Salbutamolün (veya diğer $beta_2$ adrenoseptör agonistlerinin) kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri potansiyalize edebileceğinden, yüksek doz nebulize edilen ya da sistematik olarak uygulanan salbutamol (veya diğer $beta_2$ adrenoseptör agonistleri) ile tedavi edilen hastalara, atomoksetin dikkatle uygulanmalıdır.

Bu etkileşimle ilgili çelişkili bulgular bulunmuştur. Salbutamolün (2 saati aşan 600 mikrogram i.v.) atomoksetin (5 gün boyunca günde iki kere 60 mg) ile kombinasyon halinde sistemik uygulaması kalp atım hızında ve kan basıncında artışa neden olmuştur. Bu etki en çok salbutamol ve atomoksetinin ilk kez birlikte uygulanmasından sonra belirginleşmiş fakat 8 saatin sonunda başlangıç noktasına doğru düzelmiştir. Atomoksetini hızlı metabolize eden Asyalı sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, salbutamolün inhale edilen standart dozunun (200 mikrogram) ve atomoksetinin (5 gün boyunca günde 80 mg) birlikte kısa süreli kullanımıyla kan basıncı ve kalp atım hızı artmamıştır. Çoklu salbutamol (800 mikrogram) inhalasyonlarından sonra kalp atım hızı, atomoksetin varlığı veya yokluğunda aynıdır. Atomoksetin ve salbutamolün birlikte uygulanması durumunda kalp atımı ve kan basıncının izlenmesine dikkat edilmeli ve bu ilaçların birlikte uygulanması esnasında kalp hızında veya kan basıncında anlamlı yükselmeler olması durumunda atomoksetin ya da salbutamol (ya da diğer $beta_2$ adrenoseptör agonistleri) için doz ayarlaması yapılabilir.

Atomoksetin, diğer QT uzamasına yol açan ilaçlar (nöroleptikler, sınıf IA ve III antiaritmikler, moksifloksasin, eritromisin, metadon, meflokin, trisiklik antidepresanlar, lityum veya sisaprid gibi), elektrolit dengesizliğine sebep olan ilaçlar (tiazid diüretikleri gibi) ve CYP2D6'yı inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanıldığında QT aralığı uzamasında potansiyel artış riski vardır.

Nöbetler atomoksetinle birlikte görülen potansiyel risktir. Nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen ilaçlarla (trisiklik antidepresanlar ya da SSRI'lar, nöroleptikler, fenotiazinler, butirofenon, meflokin, klorokin, buproprion veya tramadol gibi) birlikte kullanılırken dikkatli olunması tavsiye edilir. (bkz. bölüm 4.4) Ek olarak, beraberinde benzodiazepinlerin kullanıldığı durumlarda tedavinin durdurulacağı zaman oluşabilecek potansiyel yoksunluk nöbetleri nedeniyle dikkat edilmesi tavsiye edilir.

Antihipertansif İlaçlar:
Kan basıncı üzerine olan muhtemel etkileri nedeniyle atomoksetin antihipertansif ilaçlarla birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncında olası artış nedeniyle atomoksetin, antihipertansif ilaçlar/hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan ilaçların etkililiğini azaltabilir. Kan basıncındaki anlamlı değişikliklerin olduğu durumlarda kan basıncının izlenmesi ve atomoksetinle veya antihipertansif ilaçlarla tedavinin değerlendirilmesinde dikkat edilmelidir.

Presör ajanlar ya da kan basıncını yükselten ilaçlar:
Kan basıncı üzerine olan muhtemel etkileri nedeniyle, atomoksetin presör ajanlarla veya kan basıncını artıran tedavilerle (salbutamol gibi) birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncındaki anlamlı değişikliklerin olduğu durumlarda kan basıncının izlenmesi ve atomoksetinle veya presör ajanlarla tedavinin değerlendirilmesinde dikkat edilmelidir.

Noradrenalini etkileyen ilaçlar:
Potansiyel aditif veya sinerjik farmakolojik etkiler nedeniyle noradrenalini etkileyen ilaçlar atomoksetin ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. İmipramin, venlafaksin ve mirtazapin gibi antidepresanlar ile psödoefedrin veya fenilefrin gibi dekonjestanlar örnek olarak gösterilebilir.

Gastrik pH'ı etkileyen ilaçlar:
Gastrik pH'ı yükselten ilaçlar (magnezyum hidroksit/alüminyum hidroksit, omeprazol) atomoksetin biyoyararlanımını etkilememiştir.

Plazma proteinine yüksek oranda bağlanan ilaçlar:
Atomoksetin ve diğer ileri derecede bağlanan ilaçlarla terapötik konsantrasyonlarda *in vitro* ilaç uzaklaştırma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Varfarin, asetilsalisilik asit, fenitoin veya diazepam atomoksetinin insan albüminine bağlanmasını etkilemediği gibi benzer şekilde, atomoksetin de bu bileşiklerin insan albüminine bağlanmasını etkilememiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebelik şüphesi veya gebelik olduğunda hekim bilgilendirilmelidir. Atomoksetin kullanan doğurganlık çağındaki kadınlarda uygun bir doğum kontrol yöntemi seçilmelidir.

Gebelik dönemi
Hayvan çalışmaları genelde gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim açısından doğrudan zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Atomoksetin için gebeliğe maruziyete ait klinik veri sınırlıdır. Bu veriler atomoksetin ve advers gebelik ve/veya laktasyon sonuçları bakımından bir ilişki veya ilişkisizlik gösterme açısından yetersizdir. Atomoksetinin potansiyel yararı fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla değil ise gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Atomoksetinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, atomoksetinin ve/veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir. Verilerin yetersizliği nedeniyle, emzirme sırasında atomoksetin kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
İnsanlar üzerinde üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri mevcut değildir. mg/m^2 bazında maksimum insan dozunun yaklaşık 6 katı olan günlük 57 mg/kg'a kadar olan dozlarda atomoksetin sıçanlara verilmiş ancak fertilite üzerinde zararlı bir etkisi olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç veya makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili veri sınırlıdır. ATTEX araç ve makine kullanma yeteneği üzerine minimum etkiye sahiptir. Pediyatrik ve yetişkin hastalarda atomoksetin ile plaseboya kıyasla daha fazla oranda yorgunluk, somnolans ve baş dönmesi görülmüştür.

Hastalar, performanslarının atomoksetinden etkilenmediğine kesin olarak emin oluncaya dek, araç sürerken veya tehlikeli makineleri kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

6 yaş ve üzerindeki çocuklar ve ergenler:

Pediyatrik plasebo kontrollü çalışmalarda atomoksetin ile ilişkili en yaygın görülen yan etkiler, baş ağrısı, karın ağrısı[1] ve iştah azalması olup, hastaların sırasıyla %19, %18 ve %16'sında bildirilmiş, ancak nadiren ilacın kesilmesine yol açmıştır (tedaviyi yarıda bırakma oranları baş ağrısı için %0.1, karın ağrısı için %0.2 ve iştah azalması için %0.0'dır). Karın ağrısı ve iştah azalması genellikle geçicidir.

İştah azalması nedeniyle, bazı hastalar tedavinin erken dönemlerinde vücut ağırlığı ve boy uzaması açısından büyüme geriliği yaşamıştır. Atomoksetin ile uzun süreli tedavi edilen hastalar ortalama olarak, kilo ve boy artışında başlangıçtaki azalmayı takiben, tedavi süresince, grup bazal verilerince öngörülen ortalama kilo ve boya ulaşmışlardır.

Özellikle tedavinin ilk ayında olmak üzere, hastaların yaklaşık %10-11'inde bulantı, kusma ve somnolans[2] görülebilir. Ancak bu epizodlar genellikle hafif ile orta şiddette olup geçicidir ve belirgin ölçüde tedaviyi yarıda bırakmaya neden olmamıştır (tedaviyi bırakma oranları ≤ %0.5).

Pediyatrik ve yetişkin plasebo kontrollü çalışmalarının her ikisinde de atomoksetin kullanan hastaların plasebo kullananlara kıyasla, kalp atım hızlarında, sistolik ve diyastolik kan basıncında bir artış olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Noradrenerjik tonüs etkisi nedeniyle, atomoksetin kullanan hastalarda ortostatik hipotansiyon (%0.2) ve senkop (%0.8) bildirilmiştir. Atomoksetin, hastalarda herhangi bir sebeple hipotansiyona yol açabilecek durumlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, 6 yaş ve üzerindeki çocuklar ve ergen hastalarda klinik çalışmalardaki laboratuvar araştırmaları ile advers olay raporlarına ve pazarlama sonrası spontan raporlara dayanmaktadır.

Tahmini sıklıklar: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10,000 ila < 1/1,000); çok seyrek (< 1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Anoreksi (iştah kaybı)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İrritabilite, duygudurum dalgalanmaları, uykusuzluk[3], ajitasyon*, anksiyete, depresyon ve depresif ruh hali*, tikler*

Yaygın olmayan: İntiharla ilişkili olaylar, agresyon, hostilite, emosyonel labilite*, psikoz (halüsinasyonlar dahil)*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, somnolans[2]

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Senkop, tremor, migren, parestezi*, hipoestezi*, nöbet**

Göz hastalıkları

Yaygın: Midriyazis

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, sinüs taşikardisi, QT aralığı uzaması**

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Raynaud fenomeni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne*

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Karın ağrısı[1], kusma, bulantı
Yaygın: Kabızlık, dispepsi

Hepato-biliyer hastalıklar
Yaygın olmayan: Artmış kan bilirubini*
Seyrek: Anormal/artmış karaciğer fonksiyon testleri, sarılık, hepatit, karaciğer hasarı, akut karaciğer yetmezliği*

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Dermatit, prurit, döküntü
Yaygın olmayan: Hiperhidroz, alerjik reaksiyonlar

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Üriner tutukluk, üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Seyrek: Priapizm, erkeklerde genital ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk, letarji, göğüs ağrısı*
Yaygın olmayan: Asteni

Araştırmalar
Çok yaygın: Kan basıncında artış[4], kalp atım hızında artış[4]
Yaygın: Kilo kaybı

[1] Üst karın ağrısı, mide, karın ve epigastrik rahatsızlıklar da dahil.
[2] Sedasyon da dahil.
[3] Başlangıç, orta ve terminal (sabah erken uyanma) dönem uykusuzluk dahil.
[4] Ölçülen vital bulgulara dayalı kalp atım hızı ve kan basıncı verileri
* Bkz. bölüm 4.4
** Bkz. bölüm 4.4 ve 4.5

CYP2D6'yı yavaş metabolize edenler:
Aşağıdaki advers etkiler, CYP2D6'yı yavaş metabolize eden hastaların en az %2'sinde ve hızlı metabolize edenlerle kıyaslandığında yavaş metabolize edenlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüştür (advers etkilerin görülme sıklıkları yavaş metabolize ve hızlı metabolize edenlerde sırası ile belirtilmiştir): iştah azalması (%24.1, %17.0); kombine uykusuzluk (uykusuzluk, başlangıç ve orta dönem uykusuzluk dahil %14.9, %9.7); kombine depresyon (depresyon, majör depresyon, depresif semptom, deprese ruh hali ve disfori dahil %6.5, %4.1); kilo azalması (%7.3, %4.4); kabızlık (%6.8, %4.3); tremor (%4.5, %0.9); sedasyon (%3.9, %2.l); ekskoryasyon (%3.9,

%1.7); enürez (%3.0, %1.2); konjonktivit (%2.5, %1.2); senkop (%2.5, %0.7); sabahları erken uyanma (%2.3, %0.8); midriyazis (%2.0, %0.6). Aşağıda belirtilen advers etkiler yukarıda belirtilen kriterlere uymamıştır ancak kayda değerdir; genel anksiyete bozukluğu (yavaş metabolize edenlerde %0.8 ve hızlı metabolize edenlerde %0.1). Ayrıca, 10 haftaya kadar süren çalışmalarda kilo kaybı yavaş metabolize edenlerde daha fazla görülmüştür (ortalama olarak hızlı metabolize edenlerde 0.6 kg ve yavaş metabolize edenlerde 1.1 kg).

Yetişkinler:

Yetişkinlerde yapılan DEHB klinik çalışmalarında, atomoksetin tedavisi ile birlikte aşağıdaki sistem organ sınıflarında en sık bildirilen yan etkiler görülmüştür: gastrointestinal, sinir sistemi ve psikiyatrik bozukluklar. Bildirilen en sık görülen advers olaylar (%≥5) iştah azalması (%14.9), uykusuzluk (%11.3), baş ağrısı (%16.3), ağız kuruluğu (%18.4) ve bulantı (%26.7) dır. Bu olayların büyük çoğunluğu hafif ve orta derece şiddette olup en sık ciddi rapor edilen olaylar bulantı, uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısıdır. Yetişkinlerdeki üriner retansiyon veya üriner tutukluk şikayetleri, potansiyel olarak atomoksetin ile ilişkili görülmelidir.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler yetişkinlerde klinik çalışmalardaki laboratuvar araştırmaları ile advers olay raporlarına ve pazarlama sonrası spontan raporlara dayanmaktadır.

Tahmini sıklık: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10,000 ila < 1/1,000); çok seyrek (< 1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar
Çok yaygın: Uykusuzluk[2]
Yaygın: Ajitasyon*, libido azalması, uyku bozukluğu, depresyon ve depresif ruh hali*, anksiyete
Yaygın olmayan: İntiharla ilişkili olaylar*, agresyon, hostilite, emosyonel labilite*, huzursuzluk, tikler*
Seyrek: Psikoz (halüsinasyonlar dahil)*

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Sersemlik, dizguzi, parastezi, somnolans (sedasyon dahil), tremor
Yaygın olmayan: Senkop, migren hipoestezi*
Seyrek: Nöbet**

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Palpitasyonlar, taşikardi
Yaygın olmayan: QT aralığı uzaması**

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Kızarma, sıcak basması
Yaygın olmayan: Periferik soğukluk
Seyrek: Raynaud fenomeni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne*

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı
Yaygın: Karın ağrısı[1], konstipasyon, dispepsi, flatulans, kusma

Hepato-biliyer hastalıklar
Seyrek: Anormal/artmış karaciğer fonksiyon testleri, sarılık, hepatit, karaciğer hasarı, akut karaciğer yetmezliği, artmış kan bilirubini*

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Dermatit, hiperhidroz, döküntü
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar[4], prurit, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Disüri, pollaküri, üriner tutukluk, üriner retansiyon
Yaygın olmayan: Miksiyon aciliyeti

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Dismenore, ejakülasyon bozukluğu, erektil disfonksiyon, prostatit, erkeklerde genital ağrı
Yaygın olmayan: Ejakülasyon kaybı, menstrüasyon düzensizliği, anormal orgazm
Seyrek: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Asteni, yorgunluk, letarji, titreme, gergin hissetme, irritabilite, susuzluk
Yaygın olmayan: Üşüme, göğüs ağrısı*

Araştırmalar
Çok yaygın: Kan basıncında artış[3], kalp atım hızında artış[3]
Yaygın: Kilo kaybı

[1] Üst karın ağrısı, mide, karın ve epigastrik rahatsızlıklar da dahil.
[2] Başlangıç, orta ve terminal (sabah erken uyanma) dönem uykusuzluk dahil.
[3] Ölçülen vital bulgulara dayalı kalp atım hızı ve kan basıncı verileri
[4] Anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyonörotik ödem dahil
* Bkz. bölüm 4.4
** Bkz. bölüm 4.4 ve 4.5CYP2D6 yavaş metabolize edenler:

Aşağıdaki advers etkiler CYP2D6 yavaş metabolize eden hastaların en az %2'sinde meydana gelmiştir ve hızlı metabolize edenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıktır. (advers etkilerin görülme sıklıkları yavaş metabolize ve hızlı metabolize edenlerde sırası ile belirtilmiştir): bulanık görme (%3.9, %1.3), ağız kuruluğu (%34.5, %17.4), kabızlık (%11.3, %6.7), gergin hissetme (%4.9, %1.9), iştah azalması (%23.2, %14.7), tremor (%5.4, %1.2), uykusuzluk (%19.2, % 11.3), uyku bozukluğu (%6.9, %3.4), orta derecede uykusuzluk (%5.4, %2.7), terminal uykusuzluk (%3, %.0.9), idrar retansiyonu (%5.9, %1.2), erektil disfonksiyon (%20.9, %8.9), ejakülasyon bozukluğu (%6.1, %2.2), hiperhidroz (%14.8, %6.8), periferal soğukluk (%3, %0.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Belirti ve semptomlar:
Pazarlama sonrasında, atomoksetinin ölümcül olmayan akut ve kronik doz aşımı bildirimleri olmuştur. Akut ve kronik doz aşımlarına eşlik eden en yaygın bildirilen semptomlar gastrointestinal semptomlar, somnolans, sersemlik hissi, tremor ve anormal davranıştır. Ayrıca hiperaktivite ve ajitasyon da rapor edilmiştir. Hafif-orta derecede sempatik sistem aktivasyonu ile uyumlu belirti ve semptomlar da (ör. taşikardi, kan basıncında artış, midriyazis, ağız kuruluğu) gözlenmiştir ve prurit ve döküntü bildirimleri alınmıştır. Bu olayların çoğu hafif-orta şiddette olmuştur. Atomoksetin ile ilgili bazı doz aşımı vakalarında, nöbetler ve çok seyrek olarak QT uzaması bildirilmiştir. Ayrıca, atomoksetinle birlikte en az bir diğer ilacın karıştırılarak alındığı ölümcül, akut doz aşımı raporları da bulunmaktadır.

Atomoksetinin doz aşımı ile ilgili klinik çalışma deneyimi sınırlıdır.

Tedavi:
Solunum yolu açık tutulmalıdır. Eğer hastaya ilacı aldıktan sonraki 1 saat içinde ulaşılabilirse emilimin sınırlandırılması amacıyla aktif kömür uygulaması faydalı olabilir. Uygun semptomatik ve destekleyici önlemlerin yanı sıra kardiyak ve yaşamsal belirtilerin izlenmesi önerilir. Hasta en az 6 saat boyunca gözlenmelidir. Atomoksetin proteinlere yüksek oranda bağlandığından doz aşımı tedavisinde diyalizin yararlı olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Psikoanaleptik, Selektif Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri
ATC kodu: N06BA09

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler
Atomoksetin yüksek derecede seçici ve güçlü bir pre-sinaptik noradrenalin taşıyıcısı inhibitörü olup bu etki mekanizmasının serotonin veya dopamin taşıyıcılarını doğrudan etkilemediği kabul edilmektedir. Atomoksetin, diğer noradrenerjik reseptörler veya diğer nörotransmiter taşıyıcıları veya reseptörlerine karşı minimal bir afiniteye sahiptir. Atomoksetinin iki majör oksidatif metaboliti vardır: 4-hidroksiatomoksetin ve N-desmetilatomoksetin. 4-hidroksiatomoksetin, bir noradrenalin taşıyıcısı inhibitörü olan atomoksetine eşdeğer potense sahiptir ancak atomoksetinden farklı olarak bu metabolit serotonin taşıyıcısı üzerinde inhibitör aktivite de göstermektedir. Bununla beraber, 4-hidroksiatomoksetinin büyük çoğunluğu plazmada çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunacak kadar (hızlı metabolize edenlerde atomoksetin konsantrasyonunun %1.0'i ve yavaş metabolize edenlerde atomoksetin konsantrasyonunun %0.1'i) metabolize olduğundan, bu taşıyıcı üzerindeki herhangi bir etkinin minimum olması beklenir. N- desmetilatomoksetin, atomoksetin ile kıyaslandığında oldukça az farmakolojik aktiviteye sahiptir. Hızlı metabolize edenlerde plazmada daha düşük konsantrasyonlarda ve kararlı durumdaki yavaş metabolize edenlerde ana ilaçla benzer konsantrasyonlarda bulunur.

Atomoksetin, bir psikostimülan ve amfetamin türevi değildir. Erişkinlerde, atomoksetin ve plasebonun etkilerinin karşılaştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kötüye kullanım

potansiyeli çalışmasında atomoksetin, stimülan veya öfori oluşturucu özellikler içerdiğini düşündürecek bir yanıt şekli ile ilişkili bulunmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

6 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenler:

Atomoksetin, DEHB olan 5000'i aşkın çocuk ve ergen üzerinde yapılan klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Atomoksetinin DEHB tedavisindeki akut etkililiği başlangıçta 6 ila 9 hafta süreli, altı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma ile gösterilmiştir. DEHB'nin belirti ve semptomları, atomoksetin ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için başlangıçtan son noktaya kadar olan ortalama değişikliklerin karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Altı çalışmanın her birinde atomoksetin DEHB belirti ve semptomlarının azaltılmasında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur.

Buna ilaveten, atomoksetinin semptom yanıtının korunmasındaki etkililiği 400'ün üzerindeki çocuk ve ergenlerde öncelikli olarak Avrupa'da yürütülen 1 yıllık, plasebo kontrollü bir çalışma ile ortaya konulmuştur (yaklaşık 3 aylık açık etiketli akut tedaviyi takiben, 9 aylık çift-kör, plasebo kontrollü idame tedavisi). 1 yılın sonunda nüks eden hastaların oranı atomoksetin ve plaseboda sırasıyla %18.7 ve %31.4'tür. 1 yıllık atomoksetin tedavisinin ardından 6 ay daha atomoksetin kullanan hastalarda nüks daha az görülmüş ya da aktif tedaviden plasebo kullanımına geçenlerde kısmi semptomların tekrar görülmesi %2'ye kıyasla %12 olmuştur. Çocuklar ve ergenlerde uzun süreli tedavi boyunca, devam eden tedavinin periyodik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Atomoksetin günde tek doz olarak veya sabah ve öğleden sonraları geç saatte/akşam erken saatte bölünmüş dozlar şeklinde uygulandığında etkili olmuştur. Günde bir kez uygulanan atomoksetinin plasebo ile karşılaştırıldığında DEHB semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bir azalma sağladığı öğretmenler ve aileler tarafından değerlendirilmiştir.

Aktif Komparatör Çalışmalar

Atomoksetinin standart uzatılmış-salımlı metilfenidattan daha az etkin olmadığını test etmek için yapılan 6 haftalık, randomize, çift kör, paralel grup pediyatrik çalışmasında, atomoksetine kıyasla uzatılmış-salımlı metilfenidatın daha üstün cevap oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cevap veren olarak sınıflandırılan hastaların yüzdesi %23.5 (plasebo), %44.6 (atomoksetin) ve %56.4 (metilfenidat)'tır. Atomoksetin ve metilfenidatın her ikisi de istatistiksel olarak plaseboya göre daha üstün olup, metilfenidat istatistiksel olarak atomoksetine göre daha üstündür ($p=0.016$). Ancak, bu çalışma uyarıcılara cevap vermeyen hastaları içermemektedir.

Yetişkin Popülasyon

Atomoksetin DEHB için DSM-IV diyagnostik kriterine uygun olan 4800'den fazla yetişkinde yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Atomoksetinin yetişkinlerin tedavisindeki akut etkililiği süreleri 10-16 hafta arasında değişen 6 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada saptanmıştır. DEHB'nin belirti ve semptomları atomoksetin ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için başlangıçtan sonlanım noktasına kadar olan ortalama değişikliklerin karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. 6 çalışmanın her birinde atomoksetinin DEHB belirti ve semptomlarının azalması açısından plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu saptanmıştır (Tablo A). Atomoksetin ile tedavi edilen hastalar, 6 akut araştırmanın tümünde, sonlanım noktasında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla klinik global izlem - şiddeti (CGI-S) açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha büyük düzelme ve DEHB ile ilişkili işlevselliğin değerlendirildiği 3 akut araştırmanın tümünde, bu ölçekte istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha büyük düzelme göstermiştir (Tablo A). Uzun dönemdeki etkililik altı ay süreli, plasebo kontrollü 2 araştırmada doğrulanmış, ancak üçüncü araştırmada bu durum gösterilmemiştir (Tablo A).

Tablo A Plasebo Kontrollü Araştırmalar İçin Etkililik Ölçümlerindeki Ortalama Değişiklikler

		Başlangıç Sonrası En Az Bir Değeri (LOCF) olan Hastalarda Başlangıca Göre Kaydedilen Değişiklikler						
		N	CAARS-Inv:SV veya AISRS[a]		CGI-S		AAQoL	
Çalışma	Tedavi		Ortalama Değişiklik	p-değeri	Ortalama Değişiklik	p-değeri	Ortalama Değişiklik	p-değeri
Akut Çalışmalar								
LYAA	ATX PBO	133 134	-9.5 -6.0	0.006	-0.8 -0.4	0.011	-	-
LYAO	ATX PBO	124 124	-10.5 -6.7	0.002	-0.9 -0.5	0.002	-	-
LYBY	ATX PBO	72 75	-13.6 -8.3	0.007	-1.0 -0.7	0.048	-	-
LYDQ	ATX PBO	171 158	-8.7 -5.6	<0.001	-0.8 -0.6	0.022	14.9 11.1	0.030
LYDZ	ATX PBO	192 198	-10.7 -7.2	<0.001	-1.1 -0.7	<0.001	15.8 11.0	0.005
LYEE	ATX PBO	191 195	-14.3 -8.8	<0.001	-1.3 -0.8	<0.001	12.83 8.20	<0.001
Uzun dönem Çalışmalar								
LYBV	ATX PBO	185 109	-11.6 -11.5	0.412	-1.0 -0.9	0.173	13.90 11.18	0.045
LYCU	ATX PBO	214 216	-13.2 -10.2	0.005	-1.2 -0.9	0.001	13.14 8.62	0.004
LYCW	ATX PBO	113 120	-14.3 -8.3	<0.001	-1.2 -0.7	<0.001	-	-

Kısaltmalar: AAQoL = Yetişkin DEHB Yaşam Kalitesi Toplam Skoru; AISRS = Yetişkin DEHB Araştırmacı Semptom Değerlendirme Ölçeği Toplam Skoru; ATX = atomoksetin; CAARS-Inv:SV = Conners Yetişkin DEHB Değerlendirme Ölçeği, Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen, tarama versiyonu Toplam DEHB Semptom Skoru; CGI-S = Klinik Global İzlem- Şiddeti; LOCF = ileriye taşınan son gözlem; PBO = plasebo.

a DEHB semptom ölçekleri; LYBY Araştırması için gösterilen sonuçlar, AISRS ile elde edilmiştir; diğer tüm araştırmalara ait sonuçlar CAARS-Inv:SV ile elde edilmiştir.

Başlangıç sonrası ölçümü olmayan hastalar (yani tedavi edilen tüm hastalar) için ileriye taşınan başlangıç gözlemi yönteminin kullanıldığı duyarlılık analizlerinde, sonuçların Tablo A'da gösterilen sonuçlarla tutarlı olduğu belirlenmiştir.

Altı akut araştırmanın tümünde ve başarılı uzun dönemli araştırmaların her ikisinde elde edilen klinik olarak anlamlı yanıt analizlerinde, çeşitli öncül ve post *hoc* tanımlar kullanılarak, atomoksetin ile tedavi edilen hastalardaki yanıt oranlarının, tutarlı bir biçimde plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo B).

Tablo B Toplu Olarak Değerlendirilen Plasebo Kontrollü Çalışmalarda Yanıt Kriterlerini Karşılayan Hasta Sayısı (n) ve Oranı

Grup Tedavi	CGI-S'de en az 1 puan Düzelme İle Tanımlanan Yanıt			Sonlanım Noktasında CAARS-Inv:SV'de %40 Düzelme İle Tanımlanan Yanıt		
	N	n (%)	p değeri	N	n (%)	p değeri
Toplu Halde Değerlendirilen Akut Çalışmalar[a]						
ATX	640	401 (%62.7)	<0.001	841	347 (%41.3)	<0.001
PBO	652	283 (%43.4)		851	215 (%25.3)	
Toplu Halde Değerlendirilen Uzun Dönemli Çalışmalar[a]						
ATX	758	482 (%63.6)	<0.001	663	292 (%44.0)	<0.001
PBO	611	301 (%49.3)		557	175 (%31.4)	

[a]Aşağıda belirtilenler dışında, Tablo B'deki tüm çalışmaları içermektedir: Akut CGI-S yanıt analizinde, komorbid bozuklukları olan hastalarda yapılan 2 çalışma (LYBY, LYDQ) kapsam dışı bırakılmaktadır; Akut CAARS yanıt analizinde, CAARS'ın uygulanmadığı 1 çalışma (LYBY) kapsam dışı bırakılmaktadır.

Akut çalışmalardan ikisinde DEHB ve komorbid alkolizmi ya da sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalar araştırılmış ve her iki çalışmada da DEHB semptomları düzelmiştir. Komorbid alkol kötüye kullanımı olan hastaların dahil edildiği çalışmada, atomoksetin ile plasebo arasında alkol kullanma davranışı açısından farklılık ortaya çıkmamıştır. Komorbid anksiyetesi olan hastaların dahil edildiği çalışmada, atomoksetin tedavisi ile komorbid anksiyete bozukluğu kötüleşmemiştir.

Atomoksetinin semptom yanıtının sürdürülmesindeki etkililiği, 24 haftalık ilk aktif tedavi döneminden sonra, klinik olarak anlamlı yanıt kriterlerine (hem CAARS-Inv:SV, hem de CGI-S skorlarında düzelme ile tanımlanmıştır) uygun olan hastaların 6 aylık ilave bir çift kör tedavi döneminde, atomoksetin ya da plasebo uygulanmak üzere randomize edildiği bir çalışmada gösterilmiştir. Atomoksetin ile tedavi edilen hastalarda, altı ayın sonunda devam eden klinik olarak anlamlı yanıt kriterlerine uygun olan hasta oranının plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (%64.3'e karşı %50.0; p=0.001). Atomoksetin ile tedavi edilen hastalardaki işlevselliğin, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, üç ay arayla (p=0.003) ve 6 ay arayla (p=0.002) uygulanan Yetişkin DEHB Yaşam Kalitesi Ölçeği (AAQoL) toplam skorundaki ortalama değişikliğin daha düşük olmasıyla gösterildiği üzere, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi devam ettiği gösterilmiştir.

QT/QTc çalışması

Günde 2 kez 60 mg'a kadar atomoksetin verilen CYP2D6 yavaş metabolize eden sağlıklı yetişkinlerde gerçekleştirilen QT/QTc çalışmasında maksimum beklenen konsantrasyonlarda atomoksetinin QTc üzerindeki etkisinin plasebodan anlamlı derecede farklı olmadığı gösterilmiştir. Atomoksetin konsantrasyonunun artmasıyla QTc aralığında hafif bir yükselme saptanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Atomoksetinin çocuk ve ergenlerdeki farmakokinetiği yetişkinlerdekine benzerdir. Atomoksetinin farmakokinetiği 6 yaşın altındaki çocuklarda değerlendirilmemiştir.

Farmakokinetik çalışmalar atomoksetin kapsüllerinin ve oral çözeltinin biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Emilim:

Atomoksetin, oral uygulama sonrasında hızla ve neredeyse tamamen emilerek dozdan yaklaşık 1-2 saat sonra ortalama maksimum gözlenen plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşır. Oral uygulamayı takiben

atomoksetinin mutlak biyoyararlanımı, ilk geçiş metabolizmasındaki küçük bireysel farklılıklara bağlı olarak %63 ile %94 arasında değişmiştir. ATTEX aç ya da tok karnına uygulanabilir.

Dağılım:
Atomoksetinin dağılımı yaygındır ve başlıca albumin olmak üzere büyük ölçüde (%98) plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Atomoksetin, başlıca CYP2D6 enzimatik yolağı üzerinden biyotransformasyona uğrar. Beyaz ırkın yaklaşık %7'sinin oluşturduğu, bu yolağın aktivitesi azalmış kişilerde (yavaş metabolize edenler) normal aktiviteye sahip kişilere (hızlı metabolize edenler) kıyasla daha yüksek atomoksetin plazma konsantrasyonları görülür. Yavaş metabolize edenler için, hızlı metabolize edenlere kıyasla atomoksetine maruziyet (EAA) değeri yaklaşık 10 kat ve $C_{ss,maks}$ değeri yaklaşık 5 kat daha yüksektir. 4-hidroksiatomoksetin olarak oluşan majör oksidatif metabolit hızlıca glukuronidasyona uğrar. 4-hidroksiatomoksetin atomoksetine eşdeğer potense sahiptir ancak plazmada daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Her ne kadar 4-hidroksiatomoksetin esasen CYP2D6 tarafından oluşsa da, CYP2D6 aktivitesinden yoksun kişilerde 4-hidroksiatomoksetin diğer çeşitli sitokrom P450 enzimleri tarafından daha düşük bir hızda oluşturulur. Atomoksetin, terapötik dozlarda CYP2D6'yı inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

Sitokrom P450 Enzimleri: Atomoksetin CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, ve CYP2C9'u içeren sitokrom P450 enzimlerinin klinik olarak anlamlı inhibisyonuna ya da indüksiyonuna neden olmaz.

Eliminasyon:
Atomoksetinin oral uygulamadan sonra ortalama eliminasyon yarılanma ömrü hızlı metabolize edenlerde 3.6 saat ve yavaş metabolize edenlerde 21 saattir. Atomoksetin, çoğunlukla idrarla esasen 4-hidroksiatomoksetin-*O*-glukuronat şeklinde atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Atomoksetinin farmakokinetiği çalışılan bir çok dozda hızlı ve yavaş metabolize edenlerde lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği atomoksetin klerensinde azalmaya neden olur. CYP2D6'sı hızlı metabolize edici olan aynı genotipteki sağlıklı kişilere kıyasla ana ilaç maruziyeti orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda 2 kat ve ağır karaciğer yetmezliği olanlarda 4 kat daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur. Orta derecede veya ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B ve C) olan hastalarda başlangıç ve hedef dozlar ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:
Son dönem böbrek hastalığı bulunan kişilerde atomoksetinin ortalama plazma konsantrasyonları sağlıklı kişilere kıyasla, C_{maks} (%7 fark) ve $EAA_{0-\infty}$ (yaklaşık %65 fark) artışları ile de gösterildiği üzere genellikle daha yüksek olmuştur. Vücut ağırlığına göre bir düzeltme yapıldıktan sonra, iki grup arasındaki farklar minimize edilmiştir. Atomoksetin ve metabolitlerinin farmakokinetiği, son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite veya üreme ve gelişme çalışmalarına dayalı olan preklinik veriler, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Klinik olmayan çalışmalarda kullanılan hayvanların maksimum tolere ettiği dozlar, CYP2D6 yavaş metabolize eden hastalarda maksimum tavsiye edilen günlük dozlardakine benzer veya biraz daha

yüksek atomoksetin maruziyetine (türler arasındaki metabolik değişikliklerle kombine edildiğinde ve ilacın klinik (ya da aşırı farmakolojik) cevabı ile zorunlu kıldığı doz sınırlamalarına bağlı olarak) yol açar.

Atomoksetinin büyüme, davranış ve cinsel gelişim üzerine etkilerini değerlendirmek için genç sıçanlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Vajinal gelişme (tüm dozlarda) ve prepusiyal ayrılmanın başlamasında (günde ≥10 mg/kg) hafif gecikmeler ve epididimal ağırlık ve sperm sayısında (günde ≥10 mg/kg) hafif azalmalar görülmüştür; ancak fertilite veya üreme performansı üzerine bir etki gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir.

Gebe tavşanlar, organojenez dönemi boyunca gavaj yolu ile günde 100 mg/kg atomoksetin ile tedavi edilmiştir. Bu dozda, 3 çalışmadan birinde, canlı fetüslerde azalma, erken rezorpsiyonda artış, atipik orijinli karotis arter ve subklavyen arter eksikliği görülme sıklığında hafif artışlar gözlenmiştir. Bu bulgular hafif maternal toksisiteye neden olan dozlarda gözlenmiştir. Bu bulguların görülme sıklığı eski kontrol değerleri dahilindedir. Bu bulgular için etkinin gözlenmediği doz günlük 30 mg/kg olmuştur. Tavşanlarda günlük 100 mg/kg dozda serbest EAA, insanlarda günlük maksimum 1.4 mg/kg dozun yaklaşık 3.3 katı (CYP2D6'yı hızlı metabolize edenler) ve 0.4 katı (CYP2D6'yı yavaş metabolize edenler) olmuştur. Üç tavşan çalışmasından birindeki bulgular şüpheli olup, insanlar için anlamlılığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Prejelatinize nişasta 1500
Kolloidal Susuz Silika
Dimetikon

Kapsül içeriği:
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
FD&C Mavi 2 (Indigo karmin) (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC– Alüminyum Folyo blister ambalajlarda 28 kapsül.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ATTEX kapsüller açılmamalıdır. Atomoksetin gözde tahriş edicidir. Eğer kapsül içeriği gözle temas ederse, etkilenen göz derhal su ile yıkanmalı ve tıbbi yardım alınmalıdır. Eller ve potansiyel olarak kontamine olmuş yüzeyler hemen yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No : 4
34467 Maslak/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/191

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2017
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ