

## **Состав**

действующее вещество: атомоксетин в форме гидрохлорида атомоксетина;

1 капсула содержит 11,43 мг или 20,57 мг или 28,57 мг или 45,71 мг гидрохлорида атомоксетина, что эквивалентно 10 мг или 18 мг или 25 мг или 40 мг атомоксетина;

другие составляющие: крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500), кремния диоксид коллоидный безводный, диметикон (350);

состав капсулы:

для капсул по 10 мг: желатин, натрия лаурилсульфат (E 487), диоксид титана (E 171), вода очищенная;

для капсул по 18 мг: желатин, лаурилсульфат натрия (E 487), титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), вода очищенная;

для капсул по 25 мг, 40 мг: желатин, лаурилсульфат натрия (E 487), титана диоксид (E 171), индигокармин (E 132), вода очищенная;

типографская краска (черная): поливочный сироп с шеллаком 45% (20% этерифицированный) в этаноле, оксид железа черный (E172), пропиленгликоль (E1520).

## **Лекарственная форма**

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 10 мг: порошок белого цвета в желатиновой твердой капсуле размером № 3, непрозрачный колпачок белого цвета с надписью «10» и непрозрачный корпус белого цвета с надписью «mg»;

капсулы по 18 мг: порошок белого цвета в желатиновой твердой капсуле размером № 3, непрозрачный колпачок темно-желтого цвета с надписью «18» и непрозрачный корпус белого цвета с надписью «mg»;

капсулы по 25 мг: порошок белого цвета в желатиновой твердой капсуле размером № 3, непрозрачный колпачок голубого цвета с надписью «25» и непрозрачный корпус белого цвета с надписью «mg»;

капсулы по 40 мг: порошок белого цвета в желатиновой твердой капсуле размером № 3, непрозрачный колпачок голубого цвета с надписью «40» и непрозрачный корпус голубого цвета с надписью «mg».

### **Фармакотерапевтическая группа**

Психостимулирующие и ноотропные средства. Симпатомиметики центрального действия. Атомоксетин. Код АТХ N06B A09.

### **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Атомоксетин является высокоселективным и мощным ингибитором пресинаптического транспортера норадреналина, вероятный механизм действия которого заключается в том, что он оказывает косвенное влияние на транспортеры серотонина и дофамина. Атомоксетин имеет минимальную аффинность с другими норадренергическими рецепторами или другими транспортерами или рецепторами нейротрансмиттеров. Атомоксетин имеет два главных окислительных метаболита – 4-гидроксиатомоксетин и N-десметилатомоксетин. 4-гидроксиатомоксетин имеет одинаковую с атомоксетином эффективность как ингибитор транспортера норадреналина, но, в отличие от атомоксетина, этот метаболит также имеет определенную ингибирующую активность по отношению к транспортеру серотонина. Однако любое влияние на этот транспортер обычно минимально, поскольку большая часть 4-гидроксиатомоксетина подвергается дальнейшему метаболизму, поэтому циркулирует в плазме крови в значительно более низких концентрациях (1% концентрации атомоксетина у пациентов, являющихся быстрыми метаболиторами, и 0,1% концентрации) атомоксетина у пациентов, являющихся медленными метаболиторами). N-десметилатомоксетин имеет значительно более низкую фармакологическую активность по сравнению с атомоксетином. В равновесном состоянии он циркулирует в плазме крови в низших концентрациях у быстрых метаболиторов и концентрациях, сравнимых с концентрациями исходного лекарственного средства, в медленных метаболиторах.

Атомоксетин не является психостимулятором и не является производным амфетамина. В процессе исследования адиктогенного потенциала у взрослых, где сравнивали эффекты атомоксетина и плацебо, атомоксетин не ассоциировался с моделью ответа, что указывает на свойства стимулятора или

эйфориканта.

## Клиническая эффективность и безопасность

### Пациенты детского возраста

Известно, что атомоксетин исследовали в процессе испытаний с участием детей и подростков с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Было отмечено статистически значимое преимущество атомоксетина плацебо в снижении признаков и симптомов СДВГ, а также в поддержании ответа. Через год лечения атомоксетином пациенты были менее подвержены рецидиву или частичному возвращению симптомов по сравнению с пациентами, которые прекратили активное лечение и перешли на плацебо. У детей и подростков необходимо проводить периодическую оценку эффективности продолжающейся терапии во время длительного лечения.

Атомоксетин был эффективен как при применении 1 раз в сутки, так и при распределении дозы на два приема – утром и после обеда/ рано вечером.

### Исследование с применением активного компаратора

Известно, что в исследовании, целью которого было подтверждение не меньшей эффективности атомоксетина по сравнению со стандартным метилфенидатом с пролонгированным высвобождением, компаратор ассоциировался с более высокой частотой ответа, чем атомоксетин.

### Взрослые пациенты

Известно, что применение атомоксетина изучалось в процессе испытаний с участием взрослых пациентов, диагноз которых отвечал диагностическим критериям DSM-IV по СДВГ. Было отмечено статистически значимое преимущество атомоксетина перед плацебо в снижении признаков и симптомов СДВГ. При анализе клинически значимого ответа в исследованиях постоянно отмечались статистически значимо более высокие показатели ответа, чем у пациентов, получавших плацебо.

Известно, что в исследованиях с участием пациентов с СДВГ и сопутствующим алкоголизмом или социальным тревожным расстройством наблюдалось ослабление симптомов СДВГ. В процессе исследования с участием пациентов, злоупотреблявших алкоголем, между группами атомоксетина и плацебо не было отмечено различий в потреблении алкоголя. В процессе исследования с участием пациентов с социальным тревожным расстройством применение атомоксетина не ухудшило течение последнего.

Известно, что в исследовании была продемонстрирована эффективность атомoksetина в поддержании ответа на лечение.

#### Исследование влияния на интервал QT/QTc

Известно, что в процессе исследования влияния на интервал QT/QTc, получавших атомoksetин, было отмечено, что интервал QTc статистически значимо не отличался от такового в группе плацебо. При повышении концентрации атомoksetина наблюдалось незначительное увеличение QTc интервала.

#### Фармакокинетика.

Фармакокинетические показатели атомoksetина у детей и подростков подобны таковым у взрослых. Фармакокинетику атомoksetина не оценивали у детей младше 6 лет.

#### Абсорбция

После приема внутрь атомoksetин быстро и почти полностью абсорбируется, достигая средней максимальной концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>) примерно через 1–2 ч после применения. Абсолютная биодоступность атомoksetина после перорального приема составляла от 63 до 94% в зависимости от различий между пациентами в умеренном пресистемном метаболизме. Атомoksetин можно применять независимо от еды.

#### Распределение

Атомoksetин широко распределяется и активно (98%) связывается с белками плазмы крови, прежде всего альбумином.

#### Биотрансформация

Атомoksetин испытывает биотрансформацию главным образом через путь фермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6). Лица с пониженной активностью этого пути (медленные метаболизаторы) составляют примерно 7% представителей европеоидной расы и имеют более высокую концентрацию атомoksetина в плазме крови по сравнению с таковой у пациентов с нормальной активностью (быстрыми метаболизаторами). У медленных метаболизаторов площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) атомoksetина примерно в 10 раз, а значения C<sub>ss</sub> max почти в 5 раз превышают эти показатели у быстрых метаболизаторов. Основным окислительным метаболитом является 4-гидроксиатомoksetин, быстро поддающийся глюкуронидации. 4-гидроксиатомoksetин обладает одинаковой активностью с атомoksetином, но

циркулирует в плазме крови в значительно более низких концентрациях. Хотя 4-гидроксиатомокситин образуется в основном под влиянием CYP2D6, у лиц с недостаточностью активности CYP2D6 4-гидроксиатомокситин может образовываться под влиянием нескольких других ферментов цитохрома P450, но с более низкой скоростью. В терапевтических дозах атомоксетин не ингибирует и не индуцирует CYP2D6.

Ферменты цитохрома P450: атомоксетин не вызывал клинически значительного ингибирования или индуцирования ферментов цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 и CYP2C9.

## Вывод

Средний период полувыведения атомоксетина после перорального приема составляет 3,6 ч у быстрых метаболизаторов и 21 ч у медленных метаболизаторов. Атомокситен выводится главным образом в виде 4-гидроксиатомокситен О-глюкуронида и преимущественно с мочой.

## Линейность/нелинейность

Фармакокинетика атомоксетина линейна в исследованном диапазоне доз как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов.

## Особые популяции

Нарушения функции печени приводят к снижению клиренса атомоксетина, повышению AUC атомоксетина (AUC возрастает вдвое при умеренном нарушении и в 4 раза – при тяжелом нарушении) и удлинению периода полувыведения исходного лекарственного средства по сравнению с таким у здоровых добровольцев с одинаковым генотипом быстрого метаболизатора CYP. Пациенты с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени (класс В и С по классификации Чайлда-Пью) нуждаются в корректировке начальных и целевых доз (см. «Способ применения и дозы»).

Средняя плазменная концентрация атомоксетина у пациентов с терминальной стадией почечной болезни (ТСНХ) в целом была выше средней концентрации у здоровых добровольцев, что подтверждалось повышением значений  $C_{max}$  (разница 7%) и  $AUC_{0-\infty}$  (разница примерно 65%). После поправки на массу тела отличия между двумя группами были минимальными. Фармакокинетика атомоксетина и его метаболитов у пациентов с ТСНХ указывает на отсутствие необходимости в корректировке дозы (см. «Способ применения и дозы»).

## Показания

Атомоксетин предназначен для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей от 6 лет, подростков и взрослых в рамках комплексной программы лечения. Лечение должно быть начато специалистом, имеющим опыт лечения СДВГ, например педиатром, детским/подростковым психиатром или психиатром. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с текущими критериями DSM (Критерии по диагностике и статистическому учету психических расстройств) или руководством МКБ (Международная классификация болезней).

У взрослых следует подтвердить наличие симптомов СДВГ, возникших в детском возрасте. Целесообразно вовлечь в процесс принятия решения незаинтересованное лицо, не следует начинать лечение атомоксетином, если наличие симптомов СДВГ в детстве не подтверждено. Диагноз не может быть поставлен исключительно при наличии одного или нескольких симптомов СДВГ. На основании клинической оценки у пациентов должны быть симптомы СДВГ по меньшей мере средней тяжести, что подтверждается функциональным нарушением средней тяжести по меньшей мере в 2 отраслях (например, в социальной, научной и/или профессиональной деятельности), которые влияют на различные аспекты жизни человека.

Дополнительная информация по безопасности применения этого лекарственного средства

Комплексная программа лечения обычно охватывает психологические, образовательные и социальные мероприятия и направлена на стабилизацию состояния пациентов с поведенческим синдромом, который характеризуется симптомами, которые могут включать хроническую неустойчивость внимания, патологическое отвлечение, эмоциональную лабильность, импульсивность, умеренную или тяжелую гиперактивность. на ЭЭГ. В некоторых случаях возможно нарушение обучаемой способности.

Фармакологическое лечение показано не всем пациентам с этим синдромом, поэтому решение о применении лекарственного средства должно основываться на тщательной оценке выраженности симптомов и степени нарушения с учетом возраста пациента и длительности симптомов.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Атомоксетин не следует назначать в сочетании с ингибиторами моноаминооксидазы (ИМАО). Атомоксетин нельзя применять не менее 2 недель

после прекращения лечения ИМАО. Лечение ИМАО не начинать в течение 2 нед после отмены атомоксетина.

Лекарственное средство нельзя назначать пациентам с узкоугловой глаукомой, поскольку в клинических испытаниях применение атомоксетина ассоциировалось с увеличением частоты мидриаза.

Атомоксетин не следует назначать пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми нарушениями или нарушениями мозгового кровообращения (см. раздел «Особенности применения»). Тяжелые сердечно-сосудистые нарушения могут включать тяжелую гипертензию, сердечную недостаточность, артериальную окклюзионную болезнь, стенокардию, гемодинамически значимую врожденную болезнь сердца, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, потенциально опасную для жизни аритмию и каналопатию. Тяжелые нарушения мозгового кровообращения могут включать аневризм головного мозга или инсульт.

Атомоксетин не следует назначать пациентам с имеющейся феохромоцитомой или феохромоцитомой в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Влияние других лекарственных средств на атомоксетин

ИМАО. Атомоксетин не следует применять вместе с ИМАО (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы CYP2D6 (СИОС (например, флуоксетин, пароксетин), хинидин, тербинафин). У пациентов, получающих эти лекарственные средства, AUC атомоксетина может возрасти в 6–8 раз, а C<sub>ss</sub> max атомоксетина может увеличиться в 3–4 раза, поскольку он метаболизируется CYP2D6. Пациентам, уже принимающим лекарственные средства, ингибирующие CYP2D6, может потребоваться медленное снижение дозы и окончательная более низкая доза атомоксетина. Если ингибитор CYP2D6 назначают или прекращают после титрования атомоксетина до соответствующей дозы, у пациента следует повторно оценить клинический ответ и переносимость, чтобы определить необходимость в корректировке дозы.

Рекомендуется соблюдать осторожность при сочетании атомоксетина с мощными ингибиторами ферментов цитохрома P450, кроме CYP2D6, у пациентов, являющихся медленными метаболиторами CYP2D6, поскольку риск клинически значимого увеличения AUC атомоксетина *in vivo* неизвестен.

Сальбутамол (или другие β<sub>2</sub>-агонисты). Атомоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, получающим высокие дозы сальбутамола (или других β<sub>2</sub>-

агонистов) в аэрозольной форме или путем системного применения, поскольку влияние на сердечно-сосудистую систему может усилиться.

Данные по этому взаимодействию противоречивы. Системно введенный сальбутамол (600 мкг в/в в течение 2 ч) в сочетании с атомоксетин (60 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) вызвал увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД (АД). Этот эффект был наиболее выражен после начального сопутствующего применения сальбутамола и атомоксетина, но показатели вернулись к исходному уровню через 8 часов. Однако в отдельном исследовании, в котором приняли участие здоровые взрослые добровольцы азиатского происхождения, бывшие метаболизаторами атомоксетина, при кратковременном сопутствующем применении атомоксетина (80 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) влияние стандартной ингаляционной дозы сальбутамола (200 мкг) на АД не усилился. Подобным образом, после многократных ингаляций сальбутамола (800 мкг) ЧСС не изменялась независимо от наличия или отсутствия атомоксетина.

Необходимо контролировать ЧСС и АД, а при значительном увеличении ЧСС и АД при сопутствующем применении этих лекарственных средств коррекция дозы атомоксетина или сальбутамола (или других  $\beta_2$ -агонистов) может быть обоснована.

Существует вероятность повышения риска удлинения интервала QT, если атомоксетин применяют с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (такими, как нейролептики, противоаритмические средства класса IA и III, моксифлоксацин, эритромицин, метадон, мефлохин, трициклические антидепрессанты, литий лекарственными средствами, вызывающими электролитный дисбаланс (такими, как тиазидные диуретики), и лекарственными средствами, ингибирующими CYP2D6.

Судороги представляют собой потенциальный риск при применении атомоксетина. Рекомендуется соблюдать осторожность при сопутствующем применении лекарственных средств, снижающих судорожный порог (таких, как трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОС), нейролептики, фенотиазины или бутирофенон, мефлохин, хлорохин, хлорохин, бупро. »). Кроме того, из-за риска развития судорожного приступа рекомендуется быть осторожными при прекращении сопутствующего лечения бензодиазепинами.

Гипотензивные лекарственные средства. Следует с осторожностью использовать атомоксетин с гипотензивными лекарственными средствами. Из-за возможного повышения АД атомоксетин может снизить эффективность гипотензивных лекарственных средств, применяемых для лечения гипертензии. Необходимо



контролировать АД, в случае его значительных изменений можно посмотреть схему лечения атомoksetином или гипотензивными лекарственными средствами.

Вазопрессорные лекарственные средства или лекарственные средства повышающие АД. Из-за возможного увеличения воздействия на АД атомoksetин следует осторожно применять вместе с вазопрессорными лекарственными средствами или лекарственными средствами, которые могут повышать АД (например, сальбутамолом). Необходимо контролировать АД, в случае его значительных изменений можно посмотреть схему лечения атомoksetином или вазопрессорными лекарственными средствами.

Лекарственные средства, влияющие на норадреналин. Из-за возможного дополнительного или синергического фармакологического воздействия следует с осторожностью применять атомoksetин вместе с лекарственными средствами, влияющими на норадреналин (например, с антидепрессантами, такими как имипрамин, венлафаксин и миртазапин, или противоотечными средствами, такими как псевдоэфедрин или фени).

Лекарственные средства, влияющие на уровень рН желудка. Лекарственные средства, повышающие уровень рН желудка (гидроксид магния/гидроксид алюминия, омепразол) не влияли на биодоступность атомoksetина.

Лекарственные средства, которые в значительной степени связываются с белками плазмы крови. Проводились *in vitro* исследования медикаментозного вытеснения для атомoksetина и других лекарственных средств, которые в терапевтических концентрациях в значительной степени связываются с белками плазмы крови. Варфарин, ацетилсалициловая кислота, фенитоин или диазепам не влияли на связывание атомoksetина с человеческим альбумином. Подобным образом, атомoksetин не влиял на связывание этих соединений с человеческим альбумином.

## **Особенности по применению**

### Суицидальное поведение

Известно, что у пациентов, получавших атомoksetин, зарегистрированы случаи суицидального поведения (пробы самоубийства и суицидальные мысли). В двойных слепых клинических исследованиях случаи суицидального поведения наблюдались нечасто, но чаще среди детей и подростков, получавших атомoksetин, по сравнению с получавшими плацебо и у кого подобные явления отсутствовали. В двойных слепых клинических исследованиях, в которых приняли участие взрослые пациенты, между группами атомoksetина и плацебо не было отмечено различий в частоте суицидального поведения. Пациенты,

получающие лечение по СДВГ, должны находиться под тщательным наблюдением с целью контроля возникновения или ухудшения суицидального поведения.

Внезапная смерть и сердечные патологии.

Сообщалось о внезапной смерти у пациентов со структурными патологиями сердца, принимавших атомoksetин в привычных дозах. Хотя некоторые серьезные структурные сердечные патологии имеют повышенный риск внезапной смерти, пациентам с известными серьезными структурными сердечными патологиями атомoksetин следует назначать с осторожностью и после консультации кардиолога.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

Атомoksetин может оказывать влияние на ЧСС и АД. Большинство пациентов, принимающих атомoksetин, испытывают незначительное увеличение ЧСС (в среднем на  $< 10$  уд/мин) и/или повышение АД (в среднем на  $< 5$  мм. рт. ст.) (см. раздел «Побочные реакции»).

Однако, согласно клиническим испытаниям, у пациентов со СДВГ возникают более выраженные изменения ЧСС ( $\geq 20$  ударов в минуту) и АД ( $\geq 15$ – $20$  мм. рт. ст.); во время лечения атомoksetином эти изменения были постепенными и длительными. Длительные устойчивые изменения АД могут вызывать появление таких клинических последствий, как гипертрофия миокарда.

Следовательно, пациентам, которым планируют применять атомoksetин, следует выполнить тщательный сбор анамнеза и провести физический осмотр наличия у них сердечных заболеваний. Если исходные результаты указывают на подходящий анамнез или заболевание, пациенты должны быть дополнительно осмотрены кардиологом.

Рекомендуется измерять и фиксировать ЧСС и АД до начала лечения, а также при лечении после каждой корректировки дозы, а затем по меньшей мере каждые 6 месяцев для выявления возможных клинически важных случаев повышения. Для пациентов младенческого возраста рекомендуется использование таблицы процентилов. Для взрослых пациентов следует придерживаться текущих руководств по гипертензии.

Атомoksetин не следует назначать пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми нарушениями или нарушениями мозгового кровообращения (см. «Противопоказания»). Атомoksetин следует с осторожностью назначать пациентам, у которых основные заболевания могут ухудшиться из-за повышения АД и ЧСС, таким как пациенты с гипертензией, тахикардией или сердечно-

сосудистыми заболеваниями или нарушениями мозгового кровообращения.

Пациенты, у которых развиваются такие симптомы, как сердцебиение, боль в груди при физической нагрузке, непонятная обморок, одышка или другие симптомы, свидетельствующие о сердечном заболевании, во время лечения атомoksetином, должны обратиться за консультацией кардиолога.

Кроме того, атомoksetин следует с осторожностью назначать пациентам с врожденным или приобретенным длительным интервалом QT или удлинением интервала QT в семейном анамнезе (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Поскольку также сообщалось об ортостатической гипотензии, атомoksetин следует с осторожностью применять при любых состояниях, которые могут вызвать гипотензию или при состояниях, связанных с внезапными изменениями ЧСС или АД.

#### Цереброваскулярные нарушения

Пациенты с дополнительными факторами риска нарушения мозгового кровообращения (таких как сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сопутствующие лекарственные средства, повышающие АД) следует оценивать во время каждого визита по неврологическим признакам и симптомам после начала лечения атомoksetином.

#### Воздействие на функцию печени

Очень редко сообщалось о повреждении печени, что проявлялось повышением уровня печеночных ферментов и билирубина с желтухой. Также очень редко сообщалось о тяжелом повреждении печени, включая острую печеночную недостаточность. У пациентов с желтухой или лабораторными признаками повреждения печени лечение атомoksetином следует прекратить и больше не восстанавливать.

#### Психотические или маниакальные симптомы

Психотические или маниакальные симптомы, возникающие при лечении, например галлюцинации, бредовое мышление, мания или возбуждение, у пациентов, не имеющих психотических заболеваний или мании в анамнезе, могут быть вызваны атомoksetином в обычных дозах. Если возникают такие симптомы, следует оценить потенциальную связь с атомoksetином, а также учесть возможность прекращения лечения. Не исключена вероятность того, что атомoksetин повлечет за собой обострение ранее выявленных психотических или

маниакальных симптомов.

Агрессивное поведение, враждебность или эмоциональная лабильность

В клинических испытаниях враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдалась среди детей, подростков и взрослых, получавших атомоксетин, по сравнению с теми, кто получал плацебо. В клинических испытаниях эмоциональная лабильность чаще наблюдалась среди детей, получавших атомоксетин, чем у детей, получавших плацебо. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для контроля появления или ухудшения агрессивного поведения, враждебности или эмоциональной лабильности.

Возможны аллергические явления

У пациентов, принимавших атомоксетин, аллергические реакции, включая анафилактические реакции, сыпь, ангионевротический отек и крапивницу, возникали с частотой «нераспространенные».

Раздражитель глаз

Капсулы нельзя открывать. Атомоксетин является раздражителем глаз. При попадании содержимого капсул в глаза пораженный глаз следует немедленно промыть водой и обратиться к врачу. Руки и любые потенциально загрязненные поверхности нужно вымыть как можно скорее.

Судороги

Судороги представляют собой потенциальный риск применения атомоксетина. Необходимо с осторожностью назначать атомоксетин пациентам с судорожными приступами в анамнезе. Возможность прекращения приема атомоксетина следует рассмотреть у любого пациента, у которого возник судорожный приступ, или в случае, когда наблюдается увеличение частоты приступов без обнаруженной причины.

Рост и развитие

Во время лечения атомоксетином следует контролировать рост и развитие детей и подростков. Пациенты, нуждающиеся в длительной терапии, должны находиться под наблюдением, а у детей и подростков, которые не растут или должным образом не набирают массу тела, можно учесть возможность снижения дозы или прекращения терапии.

Клинические данные не указывают на вредное влияние атомоксетина на познание или половое созревание, однако количество имеющихся долгосрочных

данных ограничено. Поэтому следует тщательно контролировать состояние пациентов, нуждающихся в длительной терапии.

Развитие или ухудшение сопутствующей депрессии, тревожности или тика

В контролируемом исследовании с участием детей с СДВГ и сопутствующими хроническими двигательными тиками или синдромом Туретта пациенты, получавшие атомoksetин, не получили ухудшения тиков по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В контролируемом исследовании с участием подростков со СДВГ и большим депрессивным расстройством пациенты, получавшие атомoksetин, не испытали ухудшения депрессии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В двух контролируемых исследованиях (одно с участием детей и одно с участием взрослых) у пациентов с СДВГ и сопутствующими тревожными расстройствами пациенты, получавшие атомoksetин, не испытали ухудшения тревожности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Были получены редкие пострегистрационные сообщения о случаях тревожности и депрессии или угнетения настроения и единичные сообщения о тиках у пациентов, принимавших атомoksetин (см. «Побочные реакции»).

Пациенты, получающие атомoksetин по поводу СДВГ, должны находиться под тщательным наблюдением для контроля появления или ухудшения симптомов тревожности, угнетения настроения и депрессии или тиков.

Пациенты до 6 лет.

Атомoksetин не следует назначать пациентам младше 6 лет, поскольку его эффективность и безопасность применения этой возрастной группе не установлены.

Другие варианты терапевтического применения

Атомoksetин не предназначен для лечения больших депрессивных эпизодов и/или тревожности, поскольку результаты клинических испытаний у взрослых с этими состояниями без СДВГ не показали эффективности по сравнению с плацебо (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Известно, что исследования на животных не оказали негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. Клинические данные о влиянии атомoksetина на беременность ограничены.

Этих данных недостаточно для того, чтобы заключить связь между атомоксетином и неблагоприятным исходом беременности и/или кормления грудью или об отсутствии такой связи. Атомоксетин следует применять во время беременности только тогда, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

#### Период кормления грудью

Атомоксетин и/или его метаболиты экскретируются в молоко крыс. Неизвестно, проникает ли атомоксетин в грудное молоко. Из-за недостаточного количества данных следует избегать применения атомоксетина при кормлении грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Данные о влиянии лекарственного средства на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами ограничены. Атомоксетин оказывает минимальное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. У детей и взрослых атомоксетин ассоциировался с увеличенными показателями утомляемости, сонливости и головокружения по сравнению с плацебо. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с опасными механизмами, пока они не будут уверены, что атомоксетин не влияет на их работоспособность.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозы

Препарат Атомоксин можно принимать утром в виде однократной суточной дозы. Пациенты, не достигающие удовлетворительного клинического ответа (переносимости (например, в случае возникновения тошноты или сонливости) или эффективности), когда принимают препарат Атомоксин в виде однократной суточной дозы, могут извлечь пользу от приема препарата 2 раза в сутки равномерно разделенными дозами утром и после обеда или рано вечером.

#### Пациенты детского возраста

Подбор доз для пациентов младенческого возраста с массой тела до 70 кг:

Применение лекарственного средства Атомоксин следует начать с общей суточной дозы примерно 0,5 мг/кг. Необходимо принимать эту дозу в течение как минимум 7 дней до повышения дозы в зависимости от клинического ответа и переносимости. Рекомендованная поддерживающая доза составляет примерно 1,2 мг/кг/сутки (в зависимости от массы тела пациента и имеющихся дозировок

атомоксетина). При применении лекарственного средства в дозах, превышающих 1,2 мг/кг/сут, не было отмечено дополнительной пользы. Безопасность однократных доз свыше 1,8 мг/кг/сутки и общих суточных доз свыше 1,8 мг/кг не систематически оценивали. В некоторых случаях продолжение лечения в зрелом возрасте может быть целесообразным.

Подбор доз для пациентов младенческого возраста с массой тела от 70 кг:

Применение препарата Атомоксин следует начать с общей суточной дозы 40 мг. Необходимо принимать эту дозу в течение как минимум 7 дней до повышения дозы в зависимости от клинического ответа и переносимости. Рекомендуемая поддерживающая дозировка составляет 80 мг. При применении лекарственного средства в дозах, превышающих 80 мг, не было отмечено дополнительной пользы. Максимальная рекомендуемая общая суточная дозировка составляет 100 мг. Безопасность однократных доз свыше 120 мг и общих суточных доз свыше 150 мг не систематически оценивали.

Взрослые пациенты

Применение лекарственного средства Атомоксин следует начать с общей суточной дозы 40 мг. Необходимо принимать эту дозу в течение как минимум 7 дней до повышения дозы в зависимости от клинического ответа и переносимости. Максимальная суточная доза составляет от 80 мг до 100 мг. Максимальная рекомендуемая общая суточная дозировка составляет 100 мг. Безопасность однократных доз свыше 120 мг и общих суточных доз свыше 150 мг не систематически оценивали.

Дополнительная информация по безопасности применения этого лекарственного средства

Предварительное обследование

Перед назначением лечения необходимо собрать соответствующий медицинский анамнез и выполнить базовую оценку сердечно-сосудистой функции пациента, включая измерение АД и ЧСС (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Постоянный мониторинг

Необходимо регулярно оценить сердечно-сосудистую функцию пациента, измеряя АД и ЧСС после каждого случая корректировки дозы, а затем каждые 6 месяцев. Для пациентов младенческого возраста рекомендуется использование процентильного метода оценки АД. Для взрослых пациентов следует соблюдать

текущие руководства по гипертензии (см. раздел «Особенности применения»).

### Отмена лечения

В процессе проведения исследований не были описаны выраженные симптомы отмены. При развитии значительных побочных эффектов прием атомоксетина можно внезапно прекратить или постепенно снижать дозу лекарственного средства в течение соответствующего периода времени.

Лечение препаратом Атомоксин не должно быть бессрочным. Через год применения препарата необходимо провести повторную оценку потребности в продолжении терапии, особенно когда пациент достиг длительного удовлетворительного ответа.

### Особые популяции

#### Пациенты пожилого возраста

Применение атомоксетина пациентам от 65 лет не оценивали систематически.

#### Печеночная недостаточность

Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлда-Пью) начальные и целевые дозы следует уменьшить до 50% обычной дозы. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда-Пью) начальную дозу и целевые дозы следует уменьшить до 25% обычной дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### Почечная недостаточность

У пациентов с терминальной стадией почечной болезни системная экспозиция атомоксетина была выше, чем у здоровых лиц (приблизительно на 65%), но когда экспозиция была скорректирована на дозу мг/кг, разница отсутствовала.

Следовательно, пациентам с СДВГ с терминальной стадией почечной болезни или меньшей степенью почечной недостаточности препарат Атомоксин может быть назначен в стандартных дозах. Атомоксетин может усиливать гипертензию у пациентов с терминальной стадией почечной болезни (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Приблизительно 7% пациентов европеоидной расы имеют генотип, соответствующий нефункциональному ферменту CYP2D6 (таких лиц называют медленными метаболиторами CYP2D6). У пациентов с этим генотипом экспозиция атомоксетина в несколько раз превышает экспозицию у пациентов с функциональным ферментом. Следовательно, медленные метаболиторы подвергаются высокому риску побочных реакций (см. разделы



«Фармакологические свойства» и «Побочные реакции»). Для пациентов с известным генотипом медленного метаболизатора можно рассмотреть возможность назначения более низкой начальной дозы и медленного повышения дозы.

### Способ применения

Для перорального приема. Препарат Атомоксин можно применять независимо от еды.

Капсулы не открывать, а содержимое внутри капсулы не следует удалять и принимать каким-либо другим способом.

Дети.

Безопасность и эффективность применения атомоксетина у детей и подростков младше 6 лет не установлены, поэтому лекарственное средство Атомоксин не следует назначать детям данной возрастной категории (см. раздел «Особенности применения»).

## **Передозировка**

### Признаки и симптомы

Известно, что в период послерегистрационного применения зарегистрированы нелетальные случаи острой и хронической передозировки атомоксетинном после применения его в виде монотерапии. Наиболее частыми симптомами, которые сопровождали острую и хроническую передозировку, были желудочно-кишечные расстройства, сонливость, головокружение, тремор и нарушения поведения. Также сообщалось о гиперактивности и возбуждении. Кроме того, наблюдались признаки и симптомы, соответствующие легкой или умеренной активации автономной нервной системы (например, тахикардия, повышение АД, мидриаз, сухость во рту), также поступали сообщения о зуде и сыпи. Большинство случаев имели легкую или умеренную степень тяжести. В некоторых случаях передозировка, связанная с атомоксетинном, сообщалось об эпилептиформных приступах, очень редко – о удлинении интервала QT. Также были зарегистрированы летальные случаи в результате острой передозировки, связанной со смешанным приемом атомоксетина и по меньшей мере одного другого лекарственного средства.

Опыт, связанный с передозировкой атомоксетина в процессе клинических исследований, ограничен.

### Лечение

Необходимо обеспечить должную вентиляцию легких. В течение 1 часа после передозировки можно использовать активированный уголь для уменьшения всасывания. Рекомендуется контроль сердечной деятельности и основных показателей жизнедеятельности, а также применение соответствующих симптоматических и поддерживающих мер. Пациент должен находиться под наблюдением не менее 6 часов. Поскольку атомоксетин в значительной степени связывается с белками, лечение передозировки путем диализа, скорее всего, будет неэффективным.

## **Побочные эффекты**

Пациенты детского возраста

Краткое описание профиля безопасности

Известно, что по результатам исследований наиболее частыми побочными реакциями при применении атомоксетина были головные боли, боли в животе<sup>1</sup> и снижение аппетита, которые наблюдались примерно у 19%, 18% и 16% пациентов соответственно, но редко приводили к прекращению применения лекарственного средства (частота прекращения терапии). составляет 0,1% при головной боли, 0,2% – боли в животе и 0% – снижение аппетита). Случаи боли в животе и понижение аппетита обычно носили временный характер.

Из-за понижения аппетита на ранних этапах терапии отмечалась задержка увеличения массы тела и роста. В среднем после начального снижения прироста массы тела и роста у пациентов, получавших атомоксетин, наблюдалось повышение к средним показателям нормы, как предполагалось групповым исходным данным при длительном лечении.

Тошнота, рвота и сонливость<sup>2</sup> могут возникнуть примерно у 10–11% пациентов, особенно в течение первого месяца терапии. Однако эти эпизоды обычно обладали легкой или умеренной степенью тяжести и временным характером и не привели к прекращению лечения в значительном количестве случаев (частота прекращения терапии составляет  $\leq 0,5\%$ ).

В процессе плацебо-контролируемых исследований с участием как детей, так и взрослых наблюдалось повышение ЧСС, систолического и диастолического артериального давления у пациентов, принимавших атомоксетин (см. раздел «Особенности применения»).

Из-за влияния норадренергического тонуса у пациентов, получавших атомоксетин, наблюдались ортостатическая гипотензия (0,2%) и обморок (0,8%). Атомоксетин необходимо с осторожностью назначать пациентам с состояниями,

обуславливающими развитие ортостатической гипотензии.

Последующие побочные реакции основаны на сообщениях о нежелательных явлениях и результатах лабораторных исследований, проведенных в процессе клинических испытаний, а также на спонтанных пострегистрационных сообщениях применения у детей и подростков.

Категории частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита; часто – анорексия (потеря аппетита).

Психические расстройства: часто – раздражительность, колебания настроения, бессонница<sup>3</sup>, возбуждение\*, тревожность, депрессия и угнетение настроения\*, тики\*; редко – суицидальные явления, агрессия, враждебность, эмоциональная лабильность\*, психоз (включая галлюцинации)\*.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, сонливость<sup>2</sup>; часто – головокружение; нечасто – обморок, тремор, мигрень, парестезия\*, гипосестезия\*, приступы\*\*.

Со стороны органов зрения: часто – мидриаз; нечасто – затмение зрения.

Со стороны сердца: редко – учащенное сердцебиение, синусовая тахикардия, удлинение интервала QT\*\*.

Со стороны сосудов: редко – болезнь Рейно.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: редко – одышка (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе, рвота, тошнота; часто – запор, диспепсия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повышение уровня билирубина в крови\*; редко – патологические уровни/повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность\*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – дерматит, зуд, сыпь; нечасто – гипергидроз, аллергические реакции.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – осложненное мочеиспускание, задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – приапизм, генитальная боль у пациентов мужского пола.

Общие расстройства и реакции в месте применения: часто – утомляемость, апатия, боль в груди (см. раздел «Особенности применения»); нечасто – астения.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение АД<sub>4</sub>, увеличение ЧСС<sub>4</sub>; часто – снижение массы тела.

1 Также включает боль в верхнем отделе живота, дискомфорт в желудке, абдоминальный дискомфорт и дискомфорт в эпигастрии.

2 Также включает седацию.

3 Включает нарушение засыпания, нарушение сна среди ночи и нарушение пробуждения (ранее раннее пробуждение).

4 Результаты показателей ЧСС и АД приведены в соответствии с основными показателями жизнедеятельности.

\*См. См. раздел «Особенности применения».

\*\*См. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий" и "Особенности применения".

Медленные метаболитаторы (ПМ) CYP2D6:

Нижеследующие побочные реакции наблюдались по меньшей мере у 2% пациентов, которые являются медленными метаболитаторами (ПМ) CYP2D6, и их частота была статистически значимо выше у ПМ-пациентов по сравнению с пациентами, которые являются быстрыми метаболитаторами (ШМ) CYP2D4: снижение ПМ, 17% ШМ); бессонница в комплексе (включая бессонницу, расстройства во время сна, нарушение засыпания, 14,9% ПМ, 9,7% ШМ); депрессия в комплексе (включая депрессию, большое депрессивное расстройство, симптомы депрессии, угнетение настроения и дисфорию, 6,5% ПМ и 4,1 % ШМ, снижение массы тела (7,3 % ПМ, 4,4 % ШМ), запор (6,8 % ПМ, 4,3 % ШМ), тремор (4,5 % ПМ, 0,9 % ШМ), седация (3,9 % ПМ, 2,1 % ШМ), ссадина (3,9 % ПМ, 1,7 % ШМ), энурез (3 % ПМ, 1,2 % ШМ), конъюнктивит (2,5 % ПМ, 1,2 % ШМ), обморок (2,5 % ПМ, 0,7 % ШМ), раннее пробуждение (2,3 % ПМ, 0,8 % ШМ), мидриаз (2% ПМ, 0,6% ШМ). Следующее явление не отвечало определенным критериям, но заслуживает упоминания: генерализованное тревожное расстройство (0,8% ПМ и 0,1% ШМ). Кроме того, в испытаниях, продолжавшихся до 10 недель, потеря массы тела была более выраженной у ПМ-пациентов (в среднем на 0,6 кг у ШМ и 1,1 кг у ПМ).

## Взрослые

### Краткое описание профиля безопасности

В процессе клинических испытаний, в которых принимали участие взрослые пациенты со СДВГ, частота побочных реакций при лечении атомоксетином была наивысшей в нижеупомянутых системно-органных классах: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения нервной системы и психические расстройства. Чаще всего ( $\geq 5\%$ ) сообщалось о таких побочных реакциях, как снижение аппетита (14,9%), бессонница (11,3%), головная боль (16,3%), сухость во рту (18,4%) и тошнота (26,7%). Большинство из этих явлений имели легкую или умеренную степень тяжести, а наиболее частыми побочными реакциями тяжелой степени были тошнота, бессонница, утомляемость и головная боль. Жалобы на задержку мочи или осложнение мочеиспускания у взрослых следует рассматривать как потенциально связанные с применением атомоксетина.

Нижеследующие побочные реакции основаны на сообщениях о нежелательных явлениях и результатах лабораторных исследований, проведенных в процессе клинических испытаний, а также на спонтанных пострегистрационных сообщениях применения у взрослых.

Категории частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита.

Психические расстройства: очень часто – бессонница<sup>2</sup>; часто – возбуждение\*, снижение либидо, расстройства сна, депрессия и угнетение настроения\*, тревожность; нечасто – суицидальные явления\*, агрессия, враждебность и эмоциональная лабильность\*, беспокойство, тики\*; редко – психоз (включая галлюцинации)\*.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, нарушение вкуса, парестезия, сонливость (включая седацию), тремор; нечасто – обморок, мигрень, гипоестезия\*; редко – приступы\*\*.

Со стороны органов зрения: нечасто – затмение зрения.

Со стороны сердца: часто – учащенное сердцебиение, тахикардия; нечасто – удлинение интервала QT\*\*.

Со стороны сосудов: часто – гиперемия, приливы; нечасто – похолодание конечностей; редко – болезнь Рейно.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: редко – одышка (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – сухость во рту, тошнота; часто – боль в животе<sup>1</sup>, запор, диспепсия, метеоризм, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – патологические уровни/повышение печеночных ферментов, желтуха, гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина в крови\*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – дерматит, гипергидроз, сыпь; нечасто – аллергические реакции<sup>4</sup>, зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей: редко – мышечные спазмы.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – дизурия, поллакурия, осложненное мочеиспускание, задержка мочи; нечасто – позывы к мочеиспусканию.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – дисменорея, нарушение эякуляции, эректильная дисфункция, простатит, генитальная боль у пациентов мужского пола; нечасто – невозможность эякуляции, нерегулярный менструальный цикл, нарушение оргазма; редко – приапизм.

Общие расстройства и реакции в месте применения: часто – астения, утомляемость, апатия, озноб, чувство беспокойства, раздражительность, жажда; редко – ощущение холода, боль в груди (см. раздел «Особенности применения»).

Результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение АДЗ, увеличение ЧССЗ; часто – снижение массы тела.

<sup>1</sup> Также включает боль в верхнем отделе живота, дискомфорт в желудке, абдоминальный дискомфорт и дискомфорт в эпигастрии.

<sup>2</sup> Включает нарушение засыпания, нарушение сна среди ночи и нарушение пробуждения (ранее раннее пробуждение).

<sup>3</sup> Результаты показателей ЧСС и АД приведены в соответствии с основными показателями жизнедеятельности.

<sup>4</sup> Включает анафилактические реакции и ангионевротический отек.

\*См. См. раздел «Особенности применения».

\*\*См. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий" и "Особенности применения".

### Медленные метаболизаторы (ПМ) CYP2D6

Нижеследующие нежелательные явления наблюдались по меньшей мере у 2% пациентов, которые являются медленными метаболизаторами (ПМ) CYP2D6, и их частота была статистически значимо выше у ПМ-пациентов по сравнению с пациентами, которые являются быстрыми метаболизаторами (ШМ) CYP2D6: зрения (3,9 % ПМ, 1,3 % ШМ), сухость во рту (34,5 % ПМ, 17,4 % ШМ), запор (11,3 % ПМ, 6,7 % ШМ), ощущение беспокойства ( 4,9% ПМ, 1,9% ШМ), снижение аппетита (23,2% ПМ, 14,7% ШМ), тремор (5,4% ПМ, 1,2% ШМ), бессонница (19,2% ПМ, 11,3 % ШМ), расстройства сна (6,9 % ПМ, 3,4 % ШМ), расстройства во время сна (5,4 % ПМ, 2,7 % ШМ), заблаговременное утреннее пробуждение (3 % ПМ) , 0,9 % ШМ), задержка мочеиспускания (5,9 % ПМ, 1,2 % ШМ), эректильная дисфункция (20,9 % ПМ, 8,9 % ШМ), нарушение эякуляции (6,1 % ПМ, 2 ,2% ШМ), гипергидроз (14,8% ПМ, 6,8% ШМ), похолодание конечностей (3% ПМ, 0,5% ШМ).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте. Не требует особых условий хранения.

### **Упаковка**

Для капсул 10 мг: по 7 капсул в блистере; по 1 блистеру в картонной пачке.

Для капсул 18 мг, 25 мг и 40 мг: по 7 капсул в блистере; по 1 или по 2 блистера в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

ФОРМАТЕН ИНТЕРНЕСНЛ С.А.

ФОРМАТЕН С.А.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Индастриал Парк Сапес, Префектура Родопи, блок №5, Родопи 69300, Греция.

Дервенакион 6, Паллин Аттика 15351, Греция.