

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Strattera, 10 mg kõvakapslid
Strattera, 18 mg kõvakapslid
Strattera, 25 mg kõvakapslid
Strattera, 40 mg kõvakapslid
Strattera, 60 mg kõvakapslid
Strattera, 80 mg kõvakapslid
Strattera, 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab atomoksetiinvesinikkloriidi, mis vastab 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg või 100 mg atomoksetiinile.

INN: *Atomoxetine*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Strattera 10 mg kõvakapslid on läbipaistmatud valged ja nende kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3227" ning kehale "10 mg", kapslite pikkus ligikaudu 15,5...16,1 mm.

Strattera 18 mg kõvakapslid on kuldsed (kaas) ja läbipaistmatud valged (keha) ning kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3238" ja kehale "18 mg", kapslite pikkus ligikaudu 15,5...16,1 mm.

Strattera 25 mg kõvakapslid on tumesinised (kaas) ja läbipaistmatud valged (keha) ning kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3228" ja kehale "25 mg", kapslite pikkus ligikaudu 15,5...16,1 mm.

Strattera 40 mg kõvakapslid on tumesinised ja nende kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3229" ja kehale "40 mg", kapslite pikkus ligikaudu 15,5...16,1 mm.

Strattera 60 mg kõvakapslid on tumesinised (kaas) ja kuldsed (keha) ning kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3239" ja kehale "60 mg", kapslite pikkus ligikaudu 17,5...18,1 mm.

Strattera 80 mg kõvakapslid on tumepruunid (kaas) ja läbipaistmatud valged (keha) ning kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3250" ja kehale "80 mg", kapslite pikkus ligikaudu 17,5...18,1 mm.

Strattera 100 mg kõvakapslid on tumepruunid (kaas) ja kaanele on musta tindiga trükitud "Lilly 3251" ja kehale "100 mg", kapslite pikkus ligikaudu 19,2...19,8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ADHD) ravi vähemalt 6-aastastel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel kompleksravi ühe osana. Ravi peab alustama ADHD-ravi spetsialist, nt pediaater, laste/noorukite psühhiaater või psühhiaater. Diagnoos peab vastama DSM kriteeriumitele või RHK juhendile.

Täiskasvanutel peavad eelnevalt lapseas esinenud ADHD sümptomid olema kinnitust leidnud. Kolmanda osapoole kinnitus on soovitatav ja Strattera-ravi ei tohi alustada kui lapsega ADHD sümptomid ei ole tõestatud. Diagnoosi ei tohi panna ainuüksi ühe või enama ADHD sümptomi olemasolu tõttu. Lähtuvalt kliinilisest otsusest peab patsientidel olema vähemalt mõõduka raskusega

ADHD, mida on näidatud vähemalt kahe või enama mõõduka talitlushäirega (näiteks sotsiaalne, akadeemiline ja/või töökeskkonna toimimine), mis mõjutavad isiku elu mitmeid tahke.

Lisainformatsioon selle preparaadi ohutuks kasutamiseks

Kompleksravi hõlmab tavaliselt psühholoogilisi, pedagoogilisi ja sotsiaalseid abinõusid ning selle eesmärgiks on käitumishäirete sündroomiga patsientide stabiliseerimine. Käitumishäirete sündroom võib sisaldada anamneesis pikaajaliselt selliseid sümptomeid nagu halb tähelepanu maht, tähelepanu hajutatavus, emotsionaalne labiilsus, impulsiivsus, mõõdukas või raskekujuline hüperaktiivsus, kergemad neuroloogilised sümptomid ja kõrvalekalle EEG-s. Õpivõime võib, kuid ei pruugi olla kahjustatud.

Farmakoterapia ei ole näidustatud kõigile selle sündroomiga patsientidele ning otsus seda ravimit kasutada peab põhinema patsiendi sümptomite ja häirete raskusastme väga põhjalikul analüüsil, arvestades patsiendi vanust ja sümptomite püsimist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Strattera't võib manustada ööpäevase üksikannusena hommikul. Patsientidele, kel ei saavutata rahuldavat ravivastust (taluvust [nt iiveldus või somnolentsus] või efektiivsust) Strattera manustamisel üks kord ööpäevas, võib paremini sobida ravimi manustamine kahe võrdse osana hommikul ja hilisel pärastlõunal või varajasel õhtul.

Lapsed

Annustamine alla 70 kg kehakaaluga lastel

Strattera-ravi tuleb alustada ligikaudu 0,5 mg/kg ööpäevase koguannusega. Algannust ei tohi suurendada vähemalt 7 päeva jooksul ning annuse tiitrimine peab toimuma vastavalt ravivastusele ja taluvusele. Soovitatavaks säilitusannuseks on ligikaudu 1,2 mg/kg/ööpäevas (olenevalt patsiendi kehakaalust ja olemasolevate atomoksetiini kapslite tugevusest). Suuremate annuste kui 1,2 mg/kg/ööpäevas korral ei ole täiendavat kasu täheldatud. Suuremate annuste kui üksikannused 1,8 mg/kg/ööpäevas ja ööpäevased koguannused 1,8 mg/kg ohutust ei ole süstemaatiliselt hinnatud. Mõnedel juhtudel võib vajalikuks osutuda ravi jätkamine täiskasvanueas.

Annustamine üle 70 kg kehakaaluga lastel

Strattera-ravi tuleb alustada ööpäevase koguannusega 40 mg. Algannust ei tohi suurendada vähemalt 7 päeva jooksul ning annuse tiitrimine peab toimuma vastavalt ravivastusele ja taluvusele. Soovitatavaks säilitusannuseks on 80 mg. Suuremate annuste kui 80 mg korral ei ole täiendavat kasu täheldatud. Maksimaalne soovituslik ööpäevane koguannus on 100 mg. Suuremate annuste kui üksikannused 120 mg ja ööpäevased koguannused 150 mg ohutust ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

Täiskasvanud

Strattera-ravi tuleb alustada ööpäevase koguannusega 40 mg. Algannust tuleb hoida vähemalt 7 päeva, enne kui hakatakse seda tiitrima vastavalt kliinilisele ravivastusele ja taluvusele. Soovitatavaks säilitusannuseks on 80 mg kuni 100 mg ööpäevas. Maksimaalne soovituslik ööpäevane koguannus on 100 mg. Suuremate annuste kui üksikannused 120 mg ja ööpäevased koguannused 150 mg ohutust ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

Lisainformatsioon selle preparaadi ohutuks kasutamiseks:

Ravi-eelne jälgimine:

Enne ravimi määramist on vajalik võtta piisav anamnees ja anda patsiendi kardiovaskulaarse seisundi ravieelne hinnang, sh vererõhu väärtus ja pulsisagedus (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Jätkuv jälgimine:

Vajalik on kardiovaskulaarse seisundi regulaarne jälgimine koos vererõhu väärtuse ja pulsisageduse salvestamisega annuse igakordse kohandamise järel ning seejärel korrata seda vähemalt iga 6 kuu järel. Laste puhul on soovitatav kasutada pertsentiilide tabelit. Täiskasvanute puhul tuleb jälgida kehtivaid hüpertensiooni ravijuhiseid (vt lõik 4.4).

Ravi ärajätmine:

Uuringuprogrammis ei ole täheldatud ilmseid ärajätusümptomeid. Oluliste kõrvaltoimete tekkimisel võib atomoksetiinravi järsult katkestada, muidu on soovitatav ravi lõpetamisel annust teatava aja jooksul järk-järgult vähendada.

Strattera-ravi ei pea olema igavene. Pärast ühe-aastast ravi tuleb jätkuva ravivajaduse hindamiseks teostada patsiendi seisundi ümberhindamine, eriti kui patsient on saavutanud stabiilse ja rahuldava kliinilise vastuse.

Eripopulatsioonid

Maksapuudulikkus: mõelduka maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh B klass) peab alg- ja säilitusannust olema vähendatud kuni 50 %-ni tavalisest annusest. Raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh C klass) peab alg- ja säilitusannust olema vähendatud 25 %-ni tavalisest annusest (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus: lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuvastati süsteemselt tsirkuleeriva atomoksetiini suurem hulk kui normaalse neerufunktsiooniga inimestel (ligikaudu 65 % suurem), kuid erinevust ei esinenud siis, kui annust korrigeeriti mg/kg alusel. Seega võib Strattera't manustada aktiivsus- ja tähelepanuhäirega patsientidele, kel esineb lõppstaadiumis neeruhaigus või neerupuudulikkuse kergemad astmed, tavalise annustamisskeemi alusel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel võib atomoksetiin ägestada arteriaalset hüpertensiooni (vt lõik 5.2).

Ligikaudu 7 %-l europiidsest rassist esineb genotüüp, mis vastab vähenenud aktiivsusega ensüümile CYP2D6 (CYP2D6 aeglased metaboliseerijad). Sellise genotüübiga patsientidel on mitmeid kordi suurem atomoksetiini avaldumine, võrreldes selle ensüümaatilise tee normaalse aktiivsusega inimestega. Seetõttu esineb aeglastel metaboliseerijatel suurem risk kõrvaltoimete tekkimisele (vt lõigud 4.8 ja 5.2). Aeglase metaboliseerija genotüübiga patsientidel on soovitatav ravi alustada väiksema annusega ja annuse tiitrimine võiks olla aeglasem.

Eakad: atomoksetiini kasutamist ei ole üle 65-aastastel patsientidel süstemaatiliselt hinnatud.

Alla 6-aasta vanused lapsed: Strattera ohutust ja efektiivsust alla 6-aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Strattera't ei tohi seetõttu kasutada alla 6-aasta vanustel lastel (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Strattera't võib manustada olenemata söögiaegadest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

Atomoksetiini ei tohi kasutada koos monoaminooksüdaasi inhibiitoritega (MAO inhibiitoritega). Atomoksetiini ei tohi kasutada vähemalt 2 nädala jooksul pärast MAO inhibiitorite kasutamise lõpetamist. Ravi MAO inhibiitoritega ei tohi alustada varem kui 2 nädalat pärast atomoksetiinravi lõppu.

Atomoksetiini ei tohi kasutada kinnise nurga glaukoomiga patsientidel, kuna kliinilistes uuringutes kaasnes atomoksetiini kasutamise mudriaasi esinemissageduse suurenemine.

Atomoksetiini ei tohi kasutada raske südameveresoonkonna või tserebrovaskulaarse häirega patsientidel [vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel – Kardiovaskulaarsed toimed]. Südameveresoonkonna raske häire all mõistetakse rasket hüpertensiooni, südamepuudulikkust, arterite sulgust, stenokardiat, hemodünaamiliselt olulist kaasasündinud südamehaigust, kardiomiopaatiaid, müokardiinfarkti, potentsiaalselt eluohtlikku arütmiaat ja ioon-kanalite funktsiooni kahjustusi. Rasked tserebrovaskulaarsed häired võivad olla tserebraalne aneurüsm või ajuinsult.

Atomoksetiini ei tohi kasutada feokromotsütoomiga või anamneesis feokromotsütoomiga patsiendid [vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel – Kardiovaskulaarsed toimed].

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsidaalne käitumine

Atomoksetiiniga ravitud patsientidel on täheldatud suitsidaalset käitumist (suitsiidikatsed ja suitsiidimõtted). Topeltpimedates kliinilistes uuringutes esines suitsidaalseid juhte aeg-ajalt, kuid sagedamini atomoksetiiniga ravitud lastel ja noorukitel kui platseebot saanutel, kus ei esinenud ühtki juhtu. Täiskasvanute topeltpimedates kliinilistes uuringus suitsidaalse käitumise esinemissageduses atomoksetiini ja platseebogruppide vahel erinevusi ei olnud. ADHD ravil olevaid patsiente tuleb suitsidaalse käitumise nähtude ilmnemise suhtes hoolikalt jälgida.

Äkksurm ja eelnev kardiale hälv

Atomoksetiini tavaannustes kasutanud struktuurse kardiale hälbega patsientidel on teatatud äkksurmast. Kuigi mõned tõsised struktuursed kardiale hälbed ise põhjustavad kõrgemat riski äkksurma tekkeks, tohib atomoksetiini teadaoleva tõsise struktuurse kardiale hälbega patsientidel kasutada ainult erilise ettevaatusega ning kardioloogiga konsulteerides.

Kardiovaskulaarsed toimed

Atomoksetiin võib mõjutada pulsisagedust ja vererõhku.

Enamus atomoksetiini võtvatest patsientidest kogeb mõõdukat pulsisageduse kiirenemist (keskmiselt <10 lööki/minutis) ja/või vererõhu tõusu (keskmiselt <5 mm/Hg) (vt lõik 4.8).

Siiski näitavad ADHD kontrollitud ja mittekontrollitud kliinilistest uuringutest saadud kombineeritud andmed, et ligikaudu 8...12 % lastest ja noorukitest ning 6...10% täiskasvanutest kogevad tugevalt väljendunud pulsisageduse (20 või enam lööki minutis) ning vererõhu muutusi (15...20 või enam mm/Hg). Nende kliiniliste uuringute andmete analüüs näitas, et ligikaudu 15...26 % lastest ja noorukitest ning 27...32% täiskasvanutest kogeb atomoksetiin-ravi ajal sellist pidevat või progressiivset vererõhu ja pulsisageduse muutust. Pikaajalised püsivad vererõhu muutused võivad potentsiaalselt kaasa tuua kliinilisi tagajärgi nagu südamelihase hüpertroofia.

Nende leidude tulemuste tõttu tuleb patsientidelt, kellele on kavatsatud määrata atomoksetiin-ravi, võtta anamnees väga hoolikalt ja teha patsiendi läbivaatus, et hinnata südamehaiguse olemasolu ning kui esialgsed leiud viitavad sellise anamneesi või haiguse olemasolule, on soovitatav kardioloogi konsultatsioon.

Enne ravi algust, ravi ajal ja pärast annuse igakordset korrigeerimist ning seejärel vähemalt iga 6 kuu järel on soovitatav mõõta ja salvestada pulsisagedust ja vererõhu väärtusi, et tuvastada paremini võimalikku kliiniliselt olulist tõusu. Lastel puhul on soovitatav kasutada pertsentiilide tabelit. Täiskasvanute puhul tuleb jälgida kehtivaid hüpertensiooni ravijuhiseid.

Atomoksetiini ei tohi kasutada raske kardiovaskulaarse või tserebrovaskulaarse häirega patsiendid (vt lõik 4.3 Vastunäidustused – Südameveresoonkonna või tserebrovaskulaarse raske häirega patsiendid). Atomoksetiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle kaasuv haigus võib vererõhu tõusu ja

pulsisageduse kiirenemise tõttu halveneda, nt hüpertoonikud, tahhükardia või kardiovaskulaarse või tserebrovaskulaarse haigusega patsiendid.

Patsiendid, kes kogevad atomoksetiinravi ajal südamehaigusele viitavaid sümptomeid, nt palpitatsioonid, pingutusel valu rinnus, seletamatud minestamised, düspnoe või teised sümptomid, peaksid minema koheselt kardioloogi juurde erialasele konsultatsioonile.

Lisaks tuleb atomoksetiini kasutada ettevaatusega kaasasündinud või omandatud pika QT-intervalliga või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenedamisega patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Kuna teatatud on ka ortostaatilise hüpotensiooni tekkest, tuleb atomoksetiini kasutada ettevaatusega mistahes seisundi korral, mis võivad patsiendil soodustada hüpotensiooni teket või seisundite korral, mis on seotud järskude südamerütmi või vererõhu muutustega.

Tserebrovaskulaarsed toimed

Tserebrovaskulaarsete seisundite lisariskifaktoritega patsientidel (nt anamneesis kardiovaskulaarne haigus, kaasuv ravi vererõhku tõstvate ravimitega), tuleb pärast ravi alustamist atomoksetiiniga iga visiidi ajal hinnata neuroloogilisi nähte ja sümptomeid.

Toimed maksale

Väga harva on olnud spontaanseid teateid maksakahjustusest, mis on väljendunud maksaensüümide aktiivsuse tõusus ja bilirubiinitaseme tõusus koos ikterusega. Samuti on väga harva teatatud rasket maksakahjustusest, sh ägedast maksapuudulikkusest. Ikteruse või laboratoorselt kinnitatud maksakahjustusega patsientidel tuleb Strattera manustamine lõpetada ega tohi enam uuesti alustada.

Psühhootilised või maniakaalsed sümptomid

Ravi atomoksetiini tavaannustega võib põhjustada ilma eelneva psüühilise või maniakaalse haiguseta patsientidel psühhootilisi või maniakaalseid sümptomeid, nt hallutsinatsioone, pettekujutelmi, maniat või agiteeritust. Selliste sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda nende võimalikku seost atomoksetiin-raviga ning vajadusel ravi katkestada. Ei saa välistada võimalust, et Strattera võib põhjustada eelnevalt olemasolevate psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite ägenemist.

Agressiivne käitumine, vaenulikkus või emotsionaalne labiilsus

Vaenulikkust (eeskätt agressiivsust, vastuolulist käitumist ja viha) täheldati kliinilistes uuringutes sagedamini Strattera`ga ravitud lastel, noorukitel ja täiskasvanutel, võrreldes platseeboga. Lastega läbiviidud kliinilistes uuringutes täheldati Stratterat saanud lastel emotsionaalset labiilsust sagedamini kui platseebot saanutel. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida agressiivse käitumise, vaenulikkuse või emotsionaalse labiilsuse ilmnemise või halvenemise osas.

Võimalikud allergilised reaktsioonid

Atomoksetiini kasutataval patsientidel on aeg-ajalt täheldatud allergilisi reaktsioone, sh anafülaktilisi reaktsioone, löövet, angioneurootilist turset ja urtikaariat.

Krambid

Atomoksetiiniga kaasneb potentsiaalne krampide tekke risk. Atomoksetiini tuleb ettevaatusega kasutada hakata patsientidel, kellel on varem esinenud krampe. Atomoksetiinravi lõpetamist peaks kaaluma iga patsiendi puhul, kellel tekivad krambid või juhul, kui krampide esinemissagedus suureneb ning selleks ei ole mingit muud põhjust avastatud.

Kasv ja areng

Atomoksetiinravi ajal tuleb jälgida laste ja noorukite kasvu ja arengut. Pikaajalist ravi vajavaid patsiente tuleb jälgida ning laste ja noorukite puhul, kes ei kasva või ei võta piisavalt kaalus juurde, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Kliinilised andmed ei osuta atomoksetiini kahjulikele toimetele seoses kognitiivse arengu või sugulise küpsemisega, kuid pikaajaliste vaatlusandmete hulk on piiratud. Seetõttu tuleb pikaajalist ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida.

Kaasuva depressiooni, ärevuse ja tikkide uued hood või seisundi halvenemine

ADHD ja kaasuvate krooniliste motoorsete tikkidega või Tourette'i sündroomiga pediaatrilistel patsientidel läbi viidud kontrollitud uuringus ei halvendanud atomoksetiini platseeboga võrreldes tikke. ADHD ja kaasuva depressiooniga täiskasvanud patsientidel läbi viidud kontrollitud uuringus ei halvendanud atomoksetiini platseeboga võrreldes depressiooni.

Kahes ADHD ja kaasuva ärevushäirega patsientidega läbi viidud kontrollitud uuringus (üks lastega ja teine täiskasvanutega) ei halvendanud atomoksetiini platseeboga võrreldes ärevushäiret.

Turuletulekujärgselt on olnud harva teateid ärevuse ja depressiooni või depressiivse meeleolu ja väga harva tikkide esinemise kohta atomoksetiini tarvitavatel patsientidel (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel juba ravitakse ADHD-d atomoksetiiniga, tuleb ärevuse sümptomite, depressiivse meeleolu ja depressiooni või tikkide tekke või halvenemise suhtes jälgida.

Alla 6 aasta vanused lapsed

Strattera't ei tohi alla 6 aasta vanustel patsientidel kasutada, sest ravimi ohutust ja efektiivsust selles patsientide vanusegrupis ei ole tõestatud.

Muu terapeutiline kasutamine

Strattera ei ole näidustatud depressiivsete episoodide ja/või ärevuse raviks, kuna nende täiskasvanute seas, kellel ei esinenud ADHD-d, läbiviidud kliiniliste uuringute tulemused ei näidanud mingit efekti võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed atomoksetiinile

MAO inhibiitorid

Atomoksetiini ei tohi koos MAO inhibiitoritega kasutada (vt lõik 4.3).

CYP2D6 inhibiitorid (SSRI-d (nt fluoksetiin, paroksetiin) kinidiin, terbinafiin)

Neid ravimeid saavatel patsientidel võib atomoksetiini ekspositsioon 6...8 korda suureneeda ja C_{ss} max on 3...4 korda kõrgem, sest ta metaboliseerub CYP2D6 kaasabil. Patsientidel, kes juba kasutavad CYP2D6 inhibiitoreid, võib osutada vajalikuks aeglasem tiitrimine ja atomoksetiini väiksem lõplik annus. Kui pärast atomoksetiini sobiva annuse väljatiitrimist ordineeritakse või jäetakse ära CYP2D6 inhibiitor, tuleb antud patsiendil kliinilist vastust ja taluvust uuesti hinnata, otsustamaks, kas on vaja annuse korrigeerimist.

Samaaegne tsütokroom P450 inhibiitorite manustamine aeglasele CYP2D6 abil metaboliseerijatele peaks toimuma ettevaatusega, kuna kliiniliselt oluliste tõusude toime atomoksetiini avaldumises on *in vivo* uuringutest teadmata.

Salbutamool (või teised beeta₂ agonistid)

Patsientidele, kes kasutavad samaaegselt salbutamooli (või teiste beeta₂ agonistide) suuri annuseid kas nebulisaatori kaudu või süsteemselt, tuleb atomoksetiini manustada ettevaatusega, kuna toime kardiovaskulaarsüsteemile võib tugevneda.

Selle koostoime kohta on leitud vasturääkivaid fakte. Süsteemselt manustatud salbutamool (600 mikrogrammi i.v. 2 tunni järel) kombinatsioonis atomoksetiiniga (60 mg kaks korda ööpäevas, 5 päeva) tekitab pulsisageduse kiirenemise ja vererõhu tõusu. See toime avaldus kõige ilmekamalt salbutamooli ja atomoksetiini algsel koosmanustamisel, kuid taandus algväärtusele 8 tunni möödudes.

Kuid eraldi uuringus tervete asiaatidest täiskasvanutega, kes on atomoksetiini kiired metaboliseerijad, ei suurenenud siiski salbutamooli toimed vererõhule ja pulsisagedusele tavaannuste (200 mikrogrammi) inhaleerimisel atomoksetiini (80 mg üks kord ööpäevas 5 päeva vältel) koosmanustamisel. Salbutamooli korduva inhaleerimise (800 mikrogrammi) järel oli pulsisagedus samasugune nii atomoksetiini kasutamisel kui ka mittekasutamisel.

Kui atomoksetiini või salbutamooli (või teiste beeta₂ agonistide) koosmanustamise ajal on südame löögisagedus või vererõhk märkimisväärselt tõusnud, tuleb vererõhku ja südame löögisagedust tähelepanelikult jälgida ning vajadusel annust kohandada.

QT intervalli pikendamise potentsiaalne risk esineb juhul, kui atomoksetiini manustatakse koos teiste QT-aege pikendavate ravimitega (nagu nt neuroleptikumid, IA ja III klassi antiarütmikumid, moksifloksatsiin, erütromütsiin, metadoon meflokiin, tritsüklilised antidepressandid, liitium või tsiapriid), elektrolüütide hulga tasakaalutust põhjustavate ravimitega (nagu nt tiasiiddiureetikumid) ja CYP2D6-t pärssivate ravimitega.

Atomoksetiini kasutamisega kaasneb potentsiaalne krampide tekke risk. Ettevaatusega tuleb atomoksetiiniga samaaegselt kasutada krampide esinemissagedust vähendavaid ravimeid (nagu nt tritsüklilised antidepressandid või SSRI-d, neuroleptikumid, fenotiasiinid või butüfenoonid, meflokiin, klorokiin, bupropioon või tramadool) (vt lõik 4.4). Lisaks on võimaliku ärajätukrampide tekke tõttu vajalik ettevaatus, kui katkestatakse kaasuv ravi bensodiasepiinidega.

Antihüpertensiivsed ravimid

Atomoksetiini tuleb kasutada ettevaatusega koos antihüpertensiivsete ravimitega. Vererõhu võimaliku tõusu tõttu võib atomoksetiin vähendada antihüpertensiivsete ravimite/hüpertensiooni ravimite efektiivsust. Tähelepanu tuleb pöörata vererõhu kontrollile ja vajadusel tuleb atomoksetiini või antihüpertensiivne ravi üle vaadata ning vererõhu märkimisväärsete muutuste korral annuseid kohandada.

Pressoorsete ainete ja vererõhku tõstvad ravimid

Vererõhu võimaliku tõusu tõttu tuleb atomoksetiini ettevaatusega kasutada koos pressoorsete ainete või ravimitega, mis võivad vererõhku tõsta (nt salbutamool). Vererõhu jälgimisel on vajalik ettevaatus ja vajadusel tuleb atomoksetiini või pressoorsete ainete ravi üle vaadata ning vererõhu märkimisväärsete muutuste korral annuseid kohandada.

Noradrenaliini toimet mõjutavad ravimid

Noradrenaliini toimet mõjutavaid ravimeid tuleb koos atomoksetiiniga kasutada ettevaatusega, kuna esineb farmakoloogiliste toimete summeerumise või sünergismi võimalus. Selliste ravimite hulka kuuluvad antidepressandid nagu imipramiin, venlafaksiin ja mirtasapiin ning nina limaskestade turset alandav aine pseudoefedriin või fenüülefriin.

Mao pH-d mõjutavad ravimid

Mao pH-d suurendavad ravimid (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid, omeprasool) ei mõjuta atomoksetiini biosaadavust.

Suure valguseonduvusega ravimid

Atomoksetiini ja teiste suure seonduvusega ravimite terapeutiliste kontsentratsioonidega viidi *in vitro* läbi ravimi sidumiskohast väljatõrjumise uuringud. Varfariin, atsetüülsalitsüülhape, fenütoiin või diasepaam ei mõjutanud atomoksetiini seondumist inimese albumiinidega. Samuti ei mõjutanud atomoksetiin nende ühendite seondumist inimese albumiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita üldiselt otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Atomoksetiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Need andmed on ebapiisavad otsustamiseks kas atomoksetiini ja kahjuliku toime vahel rasedusele ja/või imetamisele on seos või see seos puudub. Atomoksetiini ei tohi raseduse ajal kasutada, kui võimalik kasu emale ei ületa ohtu lootele.

Imetamine

Atomoksetiini ja/või selle metaboliidid eritusid rottidel emapiima. Ei ole teada, kas atomoksetiini eritub inimese rinnapiima. Andmete puudumise tõttu ei tohi atomoksetiini rinnaga toitmise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Andmed ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele on piiratud. Stratteral on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Atomoksetiini on seostatud väsimuse, unisuse ja pearingluse tekke suurenemisega lastel ja täiskasvanutel võrreldes platseeboga. Patsientidel tuleb soovitada autojuhtimisel või ohtlike masinate kasutamisel olla eriti ettevaatlik, kuni nad ei ole täiesti kindlad, et atomoksetiini ei ole nende tähelepanuvõimet kahjustanud.

4.8 Kõrvaltoimed

Lapsed:

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lastega läbiviidud platseebokontrollitud uuringutes olid kõige sagedamini esinevateks atomoksetiiniga seotud kõrvaltoimeteks peavalu, kõhuvalu¹ ja söögiisu vähenemine, mida on registreeritud vastavalt 19 %-l, 18 %-l ja 16 %-l patsientidest, kuid need toovad harva kaasa ravi lõpetamise (peavalu pärast on ravi lõpetanud 0,1 %, kõhuvalu pärast 0,2 % ja söögiisu vähenemise pärast 0,0 %). Kõhuvalu ja söögiisu vähenemine on tavaliselt mööduvad.

Koos söögiisu vähenemisega esineb mõnel patsiendil ravi alguses kasvu pidurdumine (aeglustumine) nii kaalu kui ka pikkuse näitajates. Enamasti, pärast esialgset kehakaalu ja kehapiikkuse tõusu aeglustumist saavutasid atomoksetiiniga ravitud patsiendid grupi algandmete põhjal ette nähtud keskmise kehakaalu ja kehapiikkuse tõusu pikaajalise ravi jooksul.

Iiveldus, oksendamine ja unisus² võivad esineda ligikaudu 10...11 %-l patsientidest, eriti esimesel ravikuul. Siiski on need episoodid oma raskusastmelt olnud tavaliselt kerged kuni möödukad ja mööduvad ning ei ole põhjustanud palju ravi katkestamisi (katkestamiste määrad $\leq 0,5$ %).

Nii laste kui täiskasvanutega läbiviidud platseebokontrollitud uuringutes täheldati atomoksetiini kasutataval patsientidel südame löögisageduse kiirenemist, süstoolse ja diastoolse vererõhu tõusu (vt lõik 4.4).

Atomoksetiini kasutataval patsientidel on registreeritud ortostaatilist hüpotensiooni (0,2 %) ja sünkooopi (0,8 %), kuna aine mõjutab noradrenergilist toonust. Igasuguste hüpotensiooni soodustavate seisundite korral tuleb atomoksetiini kasutada ettevaatusega.

Järgnev kõrvaltoimete tabel põhineb kõrvaltoimetest teatamisel ning laboratoorsetel leidudel kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teadetest turuletulekujärgselt lastel ja noorukitel.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10000 kuni < 1/1000
Ainevahetus-ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu	Anoreksia (söögiisu puudumine)		
Psühhiaatrilised häired		Ärritus, meeleolu muutused, unetus ³ , agiteeritus*, ärevus, depressioon ja depressiivne meeleolu*, tikid*	Suitsidaalne käitumine, agressiivsus, vaenulikkus, emotsionaalne labiilsus*, psühhoos (sh hallutsinatsioonid)*	
Närvisüsteemi häired	Peavalu, unisus ²	Pearinglus	Sünkoop, treemor, migreen, paresteesia*, hüpesteesia*, krambid**	
Silma kahjustused		Müdüriaas	Ähmane nägemine	
Südame häired			Palpitatsioonid, siinustahhükardia, QT intervalli pikenemine**	
Vaskulaarsed häired				Raynaud' sündroom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ¹ , oksendamise, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia		
Maksa ja sapiteede häired			Bilirubiinisalduse tõus veres*	Maksaensüümide aktiivsuse muutused/tõus, ikterus, hepatiit, maksakahjustus, äge maksapuudulikkus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Dermatiit, pruuritus, lööve	Hüperhidroos, allergilised reaktsioonid	
Neerude ja kuseteede häired				Urineerimisraskus, kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Priapism, genitaalide valu meestel

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, letargia. Valu rinnus (vt lõik 4.4)	Asteenia	
Uuringud	Vererõhu tõus ⁴ , pulsisageduse kiirenemine ⁴	Kehakaalu langus		

¹ Siia kuulub ka ülakõhuvalu, ebamugavustunne maos, kõhuõõnes ja ülakõhus

² Siia kuulub ka sedatsioon

³ Siia kuulub algne, keskmine ja varajane unetus (varahommikused ärkamised)

⁴ Pulsisageduse ja vererõhu leiud põhinevad mõõdetud elulistel näitajatel

* Vt lõik 4.4

** Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

CYP2D6 aeglased metaboliseerijad (AM)

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati vähemalt 2 %-l patsientidest, kel esineb isoensüüm CYP2D6 aktiivsuse langus – aeglased metaboliseerijad (AM) – ning nende esinemissagedus oli statistiliselt oluliselt suurem AM patsientidel kui kiiretel CYP2P6 metaboliseerijatel (KM): söögiisu vähenemine (24,1 % AM-tel, 17,0 % KM-tel); kombineeritud unetus (k.a unetus, keskmine unetus ja varane insomnia, 14,9 % AM-tel, 9,7 % KM-tel); kombineeritud depressioon (k.a depressioon, depressiivsed sümptomid, depressiivne meeleolu ja düsfooria, 6,5 % AM-tel ja 4,1 % KM-tel); kehakaalu langus (7,3 % AM-tel, 4,4 % KM-tel); kõhukinnisus (6,8 % AM-tel, 4,3 % KM-tel); treemor (4,5 % AM-tel, 0,9 % KM-tel); sedatsioon (3,9 % AM-tel, 2,1 % KM-tel); ekskoriatsioon (3,9% AM-tel, 1,7% KM-tel); enurees (3,0 % AM-tel, 1,2 % KM-tel); konjunktiviit (2,5 % AM-tel, 1,2 % KM-tel); süngoop (2,5% AM-tel, 0,7 % KM-tel); varahommikune ärkamine (2,3 % AM-tel, 0,8 % KM-tel); müdriaas (2,0 % AM-tel, 0,6 % KM-tel). Järgnevad kõrvaltoimed ei vasta ülalnimetatud kriteeriumile, kuid nad vajavad äramärkimist: generaliseerunud ärevushäire (0,8 % AM-tel ja 0,1 % KM-tel). Lisaks eelnevale täheldati kuni 10 nädalat kestnud uuringutes AM patsientidel suuremat kehakaalu langust (keskmiselt 0,6 kg KM-tel ja 1,1 kg AM-tel).

Täiskasvanud:

Ohutusprofili kokkuvõte

Täiskasvanud ADHD patsientidega läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ravi ajal atomoksetiiniga järgmistes organsüsteemi klassides kõrvaltoimeid kõige suurema esinemissagedusega: seedetrakti, närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$) olid söögiisu vähenemine (14,9%), unetus (11,3%), peavalu (16,3%), suukuivus (18,4%) ja iiveldus (26,7%). Enamus nendest kõrvaltoimetest olid tõsiselt kerged või mõõdukad ning nendest omakorda kõige sagedamini teatati raskekujulisest iiveldusest, unetusest, väsimusest ja peavalust.. Täiskasvanutel tuleb kusepeetuse või urineerimisraskuse esinemisel selle võimaliku põhjusena arvestada atomoksetiinravi.

Järgnev kõrvaltoimete tabel põhineb kõrvaltoimetest teatamisel ning laboratoorsetel leidudel kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teatistest turuletulekujärgselt täiskasvanutel.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu			

Psühhiaatrilised häired	Unetus ²	Agiteeritus*, libiido langus, unehäired, depressioon ja depressiivne meeleolu*, ärevus	Suitsidaalne käitumine*, agressiivsus, vaenulikkus ja emotsionaalne labiilsus*, rahutus, tikid*	Psühhoosid (sh hallutsinatsioonid)*
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, düsgeusia, paresteesia, somnolentsus (sh sedatsioon), treemor	Sünkoop, migreen, hüpesteesia*	Krambid**
Silma kahjustused			Hägune nägemine	
Südame häired		Palpitatsioonid, tahhükardia	QT intervalli pikenemine**	
Vaskulaarsed häired		Nahaõhetus, kuumahood	Perifeerne külmatunne	Raynaud' sündroom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired	Suukuivus, iiveldus	Kõhuvalu ¹ , kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, oksendamine		
Maksa ja sapiteede häired				Maksaensüümide aktiivsuse muutused/tõus, ikterus, hepatiit, maksakahjustus, äge maksapuudulikkus, vere bilirubiinisalduse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Dermatiit, hüperhidroos, lööve	Allergilised reaktsioonid ⁴ , pruuritus, urtikaaria	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid	
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, pollaküsuuria, urineerimisraskus, kusepeetus	Kusepakitsus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Düsmenorröa, ejakulatsiooni häired, erektsioonihäired, prostatiit, genitaalide valu meestel	Ejakulatsiooni puudus, ebaregulaarne menstruatsioon, ebanormaalne orgasm	Priapism

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus, letargia, külmavärinad, närviline olek, ärrituvus, janu	Külmatunne. Valu rinnus (vt lõik 4.4)	
Uuringud	Vererõhu tõus ³ , pulsisageduse kiirenemine ³	Kehakaalu langus		

¹ Siia kuulub ka ülakõhuvalu, ebamugavustunne maos, kõhuõõnes ja ülakõhus.

² Siia kuulub algne, keskmine ja varajane (varahommikuse ärkamisega) unetus.

³ Pulsisageduse ja vererõhu leiud põhinevad mõõdetud elulistel näitajatel.

⁴ Siia kuuluvad anafülaktilised reaktsioonid ja angioneurootiline turse.

* Vt lõik 4.4

** Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

CYP2D6 aeglased metaboliseerijad (AM)

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati vähemalt 2 %-l patsientidest, kel esineb isoensüüm CYP2D6 aktiivsuse langus – aeglased metaboliseerijad (AM) – ning nende esinemissagedus oli statistiliselt oluliselt suurem AM patsientidel kui kiiretel CYP2P6 metaboliseerijatel (KM): ähmane nägemine (3,9% AM-tel, 1,3% KM-tel), suukuivus (34,5% AM-tel, 17,4% KM-tel), kõhukinnisus (11,3% AM-tel, 6,7% KM-tel), närvilisus (4,9% AM-tel, 1,9% KM-tel), söögiisu vähenemine (23,2% AM-tel, 14,7% KM-tel), treemor (5,4% AM-tel, 1,2% KM-tel), unetus (19,2% AM-tel, 11,3% KM-tel), unehäired (6,9% AM-tel, 3,4% KM-tel), unehäired kogu öö jooksul (*middle insomnia*) (5,4% AM-tel, 2,7% KM-tel), väga varahommikune ärkamine (3 % AM-tel, 0,9% KM-tel), kusepeetus (5,9% AM-tel, 1,2% KM-tel), erektsioonihäired (20,9% AM-tel, 8,9% KM-tel), ejakulatsiooni häired (6,1% AM-tel, 2,2% KM-tel), hüperhidroos (14,8% AM-tel, 6,8% KM-tel), perifeerne külmatunne (3% AM-tel, 0,5% KM-tel).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Turuletulekujärgselt on teatatud atomoksetiini monoterapia mitteletaalsest ägedatest ja kroonilistest üleannustamistest. Ägedate ja krooniliste üleannustamistega kõige sagedamini kaasnevateks sümptomiteks on olnud gastrointestinaalsed sümptomid, unisus, pearinglus, treemor ja käitumishäired. Teatatud on ka hüperaktiivsusest ja agiteeritusest. Samuti täheldati sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsiooniga seotud kergeid kuni mõõduka raskusega nähte (nt tahhükardia, vererõhu tõus, pupillide laienemine, suukuivus) ning on saadud teateid ka nahasügeluse ja –lööbe juhtumitest. Enamus juhtudest on olnud kerge kuni mõõduka raskusega. Mõnede üleannustamise juhtumite korral, kus on manustatud atomoksetiini, on registreeritud krampe ning väga harva QT-intervalli pikenedamist. Samuti on teateid letaalse lõppega ägedast üleannustamisest, mille puhul on manustatud koos nii atomoksetiini kui veel vähemalt üht ravimit.

Seoses atomoksetiini üleannustamisega on kliiniline kogemus piiratud. Kliiniliste uuringute käigus ei ole letaalse lõppega üleannustamisi esinenud.

Ravi

Tuleb tagada vabad hingamisteed. Ühe tunni jooksul pärast üleannuse sisse võtmist võib olla kasu aktiveeritud söe manustamisest, et takistada ravimi imendumist. Soovitav on kardiaalsete ja eluliste funktsioonide jälgimine ning sobivate sümptomaatiliste ja toetavate meetmete rakendamine. Patsienti

tuleb jälgida vähemalt 6 tunni jooksul. Kuna atomoksetiin seondub suurel määral plasmavalkudega, siis dialüüsisist üleannustamise ravis tõenäoliselt kasu ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsentraalse toimega sümpatomimeetikumid, ATC-kood: N06BA09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Atomoksetiini toimemehhanism põhineb arvatavasti väga selektiivsel ja tugeval presünaptilise noradrenaliini transportija inhibeerimisel, ilma otsese mõjuta serotoniini või dopamiini transportijatele. Atomoksetiinil on minimaalne afiinsus teiste noradrenergiliste retseptorite või teiste neuromediaatorite transportijate või retseptorite suhtes. Atomoksetiinil on kaks peamist oksüdatiivset metaboliiti: 4-hüdroksüatomoksetiin ja N-desmetüülatomoksetiin. 4-hüdroksüatomoksetiin on sama tugev noradrenaliini transportija inhibiitor kui atomoksetiin, kuid erinevalt atomoksetiinist, avaldab see metaboliit ka teatavat inhibeerivat toimet serotoniini transportijale. Siiski toime sellele transportijale on arvatavasti minimaalne, kuna enamuse 4-hüdroksüatomoksetiinist metaboliseerub edasi ning seda jääb plasmasse tsirkuleerima palju madalamates kontsentratsioonides (1 % atomoksetiini kontsentratsioonist KM-tel ja 0,1 % atomoksetiini kontsentratsioonist AM-tel). N-desmetüülatomoksetiinil on oluliselt nõrgem farmakoloogiline toime kui atomoksetiinil. Selle tasakaalukontsentratsioonid plasmas on kiiretel metaboliseerijatel madalamad ja aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu samasugused nagu esialgse ravimi kontsentratsioonid.

Atomoksetiin ei ole psühhostimulant ega amfetamiini derivaat. Täiskasvanutega läbiviidud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud, kuritarvitamise potentsiaali uuringutes, milles võrreldi atomoksetiini toimeid platseeboga, ei tuvastatud atomoksetiinil sellist ravivastuse mudelit, mis oleks osutanud stimuleerivatele või euforiseerivatele omadustele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lapsed

Strattera't on uuritud uuringutes, mis hõlmasid üle 5000 lapse ja nooruki, kel esines ADHD. Strattera lühiajalist efektiivsust ADHD ravis hinnati esialgselt kuues randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud, kuue- kuni üheksanädalase kestusega uuringus. ADHD sümptomite hindamiseks võrreldi Strattera- ja platseebopatsientidel keskmist muutust ravi algusest selle lõpuni. Kõigis kuues uuringus oli atomoksetiin ADHD sümptomite vähendamise osas platseebost statistiliselt märkimisväärselt parem.

Lisaks tõestati 1-aastase kestusega, platseebokontrollitud, rohkem kui 400 lapse ja noorukiga peamiselt Euroopas läbiviidud uuringus (ligikaudu 3-kuulisele avatud, akuutsele ravile järgnes 9-kuuline topeltpime, platseebokontrollitud säilitusravi) atomoksetiini efektiivsust ravivastuse säilitamisele. Pärast 1-aastast ravi esinesid retsidiivid 18,7 %-l atomoksetiini ja 31,4 %-l platseebogrupi patsientidel. Neil patsientidel, kes jätkasid atomoksetiini kasutamist pärast 1-aastast ravi täiendavalt 6 järgneva kuu vältel, esines retsidiive või sümptomite osalist taastumist väiksema tõenäosusega kui neil, kes lõpetasid aktiivse ravi ja lülitusid platseebole (vastavalt 2 % ja 12 %). Lastel ja noorukitel tuleb pikaajalise ravi korral regulaarselt hinnata ravi jätkamise vajadust.

Strattera oli efektiivne nii ööpäevase üksikannusena kui ka kahe osaannusena, mida manustati hommikul ja hilisel pärastlõunal/varajasel õhtul. Õpetajate ja lapsevanemate hinnangust lähtuvalt kaasnes Strattera manustamisega üks kord ööpäevas statistiliselt oluliselt suurem ADHD sümptomite raskusastme vähenemine võrreldes platseeboga.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Strattera'ga läbi viidud uuringute tulemused laste 4...6-aastaste alarühma kohta ADHD näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Aktiivsed võrdlusuuringud

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelgruppidega, 6-nädalases lasteuuringus, kus uuriti atomoksetiini mittepäremust võrreldes standardse pika vabanemisega metüüfenidaadiga, näidati, et võrdlusravim on parema ravivastuse määraga kui atomoksetiin. Ravile reageerijateks klassifitseerus 23,5 % platseebogrupi patsientidest, 44,6 % atomoksetiini ja 56,4 % metüülfenidaadi grupi patsientidest. Nii atomoksetiin kui võrdlusravim olid statistiliselt platseebost paremad ja metüülfenidaat oli omakorda atomoksetiinist statistiliselt parem ($p=0,016$). Kuid siia uuringusse ei kaasatud patsiente, kes ei reageerinud stimulandile.

Täiskasvanud

Strattera't on uuritud kliinilistes uuringutes üle 4800-l täiskasvanud patsiendil, kelle ADHD diagnoos vastab DSM-IV kriteeriumitele. Strattera-ravi akuutset efektiivsust täiskasvanutel hinnati 10...16 nädalat kestvas kuues randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. ADHD nähte ja sümptomeid hinnati atomoksetiini ja platseeboga ravitud patsientidel algnäitajate ja tulemusnäitajate keskmise muutuse võrdlusel. Kõigis kuues uuringus oli atomoksetiin ADHD sümptomite vähendamise osas platseebost statistiliselt märkimisväärselt parem (Tabel X). Kõigis 6 akuutses uuringus täheldati atomoksetiiniga ravitud patsientidel tulemusnäitajana statistiliselt olulist paranemist raske kliinilise üldise tundmuse (*clinical global impression of severity - CGI-S*) osas võrreldes platseebot saanud patsientidega ning statistiliselt oluliselt suuremat paranemist ADHD'ga seotud talitluse osas kõigis 3 uuringus akuutsetest uuringutest, kus seda hinnati (Tabel X). Pikaajalist efektiivsust kinnitati kahes 6-kuulises platseebokontrollitud uuringus, kuid seda ei näidatud kolmandas uuringus (Tabel X).

Tabel X Efektiivsuse näitajate keskmised muutused platseebokontrollitud uuringutes

		Muutused võrreldes algväärtusega vähemalt ühes algväärtuse järgses näitajas						
		N	CAARS-Inv:SV või AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Uuring	Ravi		Keskmine muutus	p-väärtus	Keskmine muutus	p-väärtus	Keskmine muutus	p-väärtus
Akuutne uuring								
LYAA	ATX	133	-9,5	,006	-0,8	,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	,002	-0,9	,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	,007	-1,0	,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX	171	-8,7	<,001	-0,8	,022	14,9	,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	<,001	-1,1	<,001	15,8	,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	<,001	-1,3	<,001	12,83	<,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
Pikaajaline uuring								
LYBV	ATX	185	-11,6	,412	-1,0	,173	13,90	,045
	PBO	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX	214	-13,2	,005	-1,2	,001	13,14	,004
	PBO	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX	113	-14,3	<,001	-1,2	<,001	-	-
	PBO	120	-8,3		-0,7			

Lühendite tähendus: AAQoL = Täiskasvanute ADHD elukvaliteedi koguskoor; AISRS = Täiskasvanute ADHD uurija sümptomite hindamise skaala koguskoor; ATX = atomoksetiin; CAARS-Inv:SV = Conner'i täiskasvanute ADHD hindamise skaala, uurija hinnatud monitoorimise versioon ADHD sümptomite koguskoor; CGI-S = Kliinilise üldise tundmuse raskusaste; LOCF = viimane tehtud jälgimine; PBO = platseebo.

^a ADHD sümptomite skaalad; tulemused, mis on näidatud uuringule LYBY on AISRS jaoks; tulemused kõikide teiste jaoks on CAARS-Inv:SV.

Tundlikkuse analüüsis, kus patsientidel, kellel ei tehtud algtasemejärgset hindamist (st kõik ravitud patsiendid), kasutati jälgimist-algtasemelt-ja-edaspidi (*baseline-observation-carried-forward*) meetodit, saadi tulemused, mis sobivad kokku Tabelis X toodud tulemustega.

Kliiniliselt olulise ravivastuse analüüsis kõigis 6 akuutses uuringus ja mõlemas edukas pikaajalises uuringus, kus kasutati mitmeid *a priori* ja *post hoc* definitsioone, täheldati atomoksetiiniga ravitud patsientidel püsivalt statistiliselt oluliselt kõrgemat ravivastuse määra võrreldes platseebot saanud patsientidega (Tabel Y).

Tabel Y Patsientide arv (n) ja protsent, kes vastasid ühendatud platseebokontrolliga uuringute ravivastuse kriteeriumitele

Grupp	Ravi	Ravivastus, mis on määratletud paranemisega vähemalt ühes CGI-S punktis			Ravivastus, mis on määratletud CAARS-Inv:SV tulemusnäitja 40% paranemisega		
		N	n (%)	p-väärtus	N	n (%)	p-väärtus
Ühendatud akuutsed uuringud^a							
	ATX	640	401 (62,7%)	<,001	841	347 (41,3%)	<,001
	PBO	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
Ühendatud pikaajalised uuringud							
	ATX	758	482 (63,6%)	<,001	663	292 (44,0%)	<,001
	PBO	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

^a sisaldab kõiki Tabelis X olevaid uuringuid, va: Akuutne CGI-S vastuse analüüs välistab 2 uuringut kaasuvate haigusega patsientidega (LYBY, LYDQ); Akuutne CAARS vastuse analüüs välistab ühe uuringu, millesse CAARS ei lisatud (LYBY).

Kahes nendest akuutsetest uuringutest uuriti ADHD ja kaasuva alkoholismi või sotsiaalse ärevushäirega patsiente ja mõlemas uuringus täheldati ADHD sümptomite paranemist. Uuringus kaasuva alkoholi kuritarvitamisega patsientidega puudus erinevus atomoteksiini ja platseebogruppide vahel alkoholi tarbimiskäitumise suhtes. Uuringus kaasuva ärevushäirega patsientidega kaasuv ärevusseisund atomoksetiin-ravi foonil ei ägenenud.

Atomoksetiini efektiivsust sümptomite allumise säilitamisel näidati uuringus, kus pärast 24-nädalast aktiivravi perioodi randomiseeriti patsiendid, kes vastasid kliiniliselt olulise ravivastuse kriteeriumile (defineeriti kui nii CAARS-Inv:SV ja CGI-S skoori paranemine), saama topeptime meetodil atomoksetiini või platseebot täiendava 6 kuu jooksul. 6-nda kuu lõpuks vastas kliiniliselt olulise ravivastuse säilimise kriteeriumile suurem osakaal atomoksetiini saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega (64,3% vs. 50,0%; $p=.001$). Atomoksetiiniga ravitud patsientidel näidati statistiliselt oluliselt paremat funktsioonide säilimist võrreldes platseebot saanutega - seda näidati väiksema keskmise muutusena täiskasvanute ADHD elukvaliteedi (AAQoL) koguskoorile 3-kuulise intervalli ($p=.003$) ja 6-kuulise intervalli järel ($p=.002$).

QT/QTc uuring

Põhjalikus QT/QTc uuringus, mis viidi läbi tervete täiskasvanutega, kes olid aeglased CYP2D6 metaboliseerijad (AM), manustati kuni 60 mg atomoksetiini kaks korda ööpäevas. Näidati, et maksimaalse oodatava kontsentratsiooni korral ei erinenud atomoksetiini toime QT-intervallile eriti platseebo omast. Atomoksetiini kontsentratsiooni suurenedes esines ka kerge QT-intervalli pikenemine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Atomoksetiini farmakokineetika lastel ja noorukitel on sarnane täiskasvanute omaga. Atomoksetiini farmakokineetikat ei ole uuritud alla 6 aasta vanustel lastel.

Imendumine: Atomoksetiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja peaaegu täielikult, kusjuures keskmine maksimaalne tuvastatud kontsentratsioon plasmas (C_{max}) saabub ligikaudu 1...2

tundi pärast manustamist. Atomoksetiini absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist on 63 %...94 %, sõltuvalt individuaalsest erinevusest üldiselt vähesel esimese maksapassaži osas. Atomoksetiini võib manustada söögijast sõltumatult.

Jaotumine: Atomoksetiin jaotub ulatuslikult ning seondub suurel määral (98 %) plasmavalkude, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon: Atomoksetiin allub biotransformatsioonile, peamiselt tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) ensümaatilist rada pidi. 7 %-l europiidsest rassist esineb selle ensümaatilise raja vähenenud aktiivsus (aeglasel metaboliseerijad) ning neil on tuvastatud atomoksetiini kõrgemad kontsentratsioonid plasmas, võrreldes selle ensümaatilise raja normaalse aktiivsusega inimestega (kiired metaboliseerijad). Aeglastel metaboliseerijatel on atomoksetiini AUC ligikaudu 10 korda suurem ja maksimaalne tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 korda kõrgem kui kiiretel metaboliseerijatel. Peamise oksüdatiivse metaboliidina moodustub 4-hüdroksüatomoksetiin, mis glükuroniseerub kiiresti. 4-hüdroksüatomoksetiin on sama tugeva toimega nagu atomoksetiin, kuid tsirkuleerib plasmas palju väiksemates kontsentratsioonides. Ehkki 4-hüdroksüatomoksetiin moodustub peamiselt CYP2D6 abil, võib inimestel, kel puudub CYP2D6 aktiivsus, 4-hüdroksüatomoksetiin moodustuda tsütokroom P450 mitmete teiste ensüümsüsteemide abil, kuid aeglasemalt. Terapeutilistes annustes ei inhibeeri ega indutseeri atomoksetiin CYP2D6 isoensüümi.

Tsütokroom P450 ensüümid: Atomoksetiin ei põhjustanud tsütokroom P450 ensüümide, sh CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 ja CYP2C9, kliiniliselt olulist inhibeerimist ega indutseerimist.

Eritumine: Atomoksetiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist on kiiretel metaboliseerijatel 3,6 tundi ja aeglastel metaboliseerijatel 21 tundi. Atomoksetiin eritub peamiselt 4-hüdroksüatomoksetiin-O-glükuroniidina, põhiliselt uriiniga. Lineaarsus/mittelineaarsus: nende annuste ulatuses, mida on uuritud nii kiiretel kui aeglastel metaboliseerijatel, on atomoksetiini farmakokineetika lineaarne.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustuse korral on atomoksetiini kliirens vähenenud, süsteemne ekspositsioon suurenenud (AUC suureneb mõõduka maksakahjustuse korral 2 korda ja raske maksakahjustuse korral 4 korda), ning eelravimi poolväärtusaeg - võrreldes tervete vabatahtlikega, kellel on CYP2D6 kiire metabolismi genotüüp sarnane - pikenenud. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega (Child Pugh B ja C klass) patsientidel on vaja alg- ja lõplikku annust kohandada (vt lõik 4.2).

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel on atomoksetiini keskmised plasmakontsentratsioonid üldiselt kõrgemad kui tervetel isikutel saadud keskmised kontrollväärtused, näidates C_{max} (7% erinevus) ja $AUC_{0-\infty}$ (ligikaudu 65 % erinevus) tõusu. Pärast annuste kohandamist vastavalt kehakaalule olid gruppidevahelised erinevused minimaalsed. Atomoksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel viitab asjaolule, et annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse traditsioonilised prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Seoses annuse piirangutega, mida on tinginud kliiniline (või ülemäärane farmakoloogiline) vastus ravimile loomadel koos metaboolsete erinevustega liikide lõikes, kutsusid mittekliinilistes uuringutes kasutatud maksimaalsed talutavad annused loomadel esile tsirkuleeriva atomoksetiini koguse, mis oli samasugune või veidi suurem kui see, mille saavutavad aeglasel CYP2D6 metaboliseerijad maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse korral.

Hindamiseks atomoksetiini toimet kasvule ning neurokäitumuslikule ja seksuaalsele arengule, viidi läbi uuring noorte rottidega. Täheledataki kerget hilinemist tupe arengus (kõigi annuste korral) ja eesnaha

eraldumises (≥ 10 mg/kg/ööpäevas) ning vähest munandimanuste kaalu ja spermatoosidide arvu langust (≥ 10 mg/kg/ööpäevas), kuid ei avastatud toimeid sigivusele ega reproduktiivsele funktsioonile. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada.

Tiineid küülikuid raviti atomoksetiini annustega kuni 100 mg/kg/ööpäevas, mida manustati makku kunstliku toitmise sondi kaudu kogu organogeneesi perioodil. Selle annuse puhul täheldati 1 uuringus kolmest, loote elulemuse vähenemist, varajase resorptsiooni sagenemist, unearteri ebatüüpilise lähtekoha ning rangluualuse arteri puudumise vähest sagenemist. Neid leide tuvastati selliste annuste korral, mis põhjustasid emal kerget toksilisust. Nende leidude esinemissagedus jäi varasemate kontrollväärtuste piiridesse. Neid leide mittepõhjustav annus oli 30 mg/kg/ööpäevas. Seandumata atomoksetiini AUC küülikutel oli annuse 100 mg/kg/ööpäevas puhul ligikaudu 3,3 korda (CYP2D6 kiiretel metaboliseerijatel) ja 0,4 korda (CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel) suurem kui inimestel, kes on saanud maksimaalse ööpäevase annuse 1,4 mg/kg/ööpäevas. Kolmest küüliku-uuringust ühes saadud tulemused on ebakindlad ning nende tähtsus inimesel on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Preželatiniseeritud maisitärklis
Dimetikoon

Kapsli kest:
Naatriumlaaurüülsulfaat
Želatiin

Kapsli kesta kaane värvained:
10 mg: titaandioksiid E171
18 mg: kollane raudoksiid E172
25 mg, 40 mg ja 60 mg: *FD&C Blue 2* (indigokarmiin) E132 ja titaandioksiid E171
80 mg ja 100 mg: kollane raudoksiid E172, punane raudoksiid E172, titaandioksiid E171

Kapsli kesta keha värvained:
60 mg: kollane raudoksiid E172
10 mg, 18 mg, 25 mg ja 80 mg: titaandioksiid E171
40 mg: *FD&C Blue 2* (indigokarmiin) E132 ja titaandioksiid E171
100 mg: kollane raudoksiid E172, punane raudoksiid E172, titaandioksiid E171

Must toiduvärv SW-9008 (sisaldab šellakit ja musta raudoksiidi E172) või must toiduvärv SW-9010 (sisaldab šellakit ja musta raudoksiidi E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid (PVC)/polüetüleen (PE)/polüklorotrifluoroetüleen, PCTFE blister, kaetud alumiiniumfooliumiga.

Pakendid 7, 14, 28 ja 56 kapsliga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kapslid ei ole mõeldud avamiseks. Atomoksetiinil on silma ärritav toime. Kapsli sisu silma sattumisel tuleb kahjustatud silma loputada otsekohe veega ning küsida meditsiinilist nõuannet. Käsi ja saastunud pindu tuleb esimesel võimalusel pesta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Holdings Limited
Lilly House,
Priestley Road,
Basingstoke,
RG24 9NL
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Strattera, 10 mg kõvakapslid: 499305
Strattera, 18 mg kõvakapslid: 499505
Strattera, 25 mg kõvakapslid: 499605
Strattera, 40 mg kõvakapslid: 499205
Strattera, 60 mg kõvakapslid: 499705
Strattera, 80 mg kõvakapslid: 593008
Strattera, 100 mg kõvakapslid: 592908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Strattera, 10 mg: 11.11.2005
Strattera, 18 mg: 11.11.2005
Strattera, 25 mg: 11.11.2005
Strattera, 40 mg: 11.11.2005
Strattera, 60 mg: 11.11.2005
Strattera, 80 mg: 22.08.2008
Strattera, 100 mg: 22.08.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

Strattera, 10 mg: 06.03.2015
Strattera, 18 mg: 06.03.2015
Strattera, 25 mg: 06.03.2015
Strattera, 40 mg: 06.03.2015
Strattera, 60 mg: 06.03.2015
Strattera, 80 mg: 06.03.2015
Strattera, 100 mg: 06.03.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Eesti Ravimiameti kodulehel.