

Атомоксетин Канон

Регистрационный номер: ЛП-007640

Торговое наименование препарата: Атомоксетин Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Атомоксетин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула 10 мг содержит:

действующее вещество: атомоксетина гидрохлорид 11,43 мг, в пересчете на атомоксетин 10,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 216,17 мг; кремния диоксид коллоидный 1,20 мг; магния стеарат 1,20 мг; капсула твердая желатиновая №2 - 61,00 мг, в том числе: корпус: желатин 35,8680 мг, титана диоксид 0,7320 мг; крышечка: желатин 23,9120, титана диоксид 0,4880 мг.

1 капсула 18 мг содержит:

действующее вещество: атомоксетина гидрохлорид 20,57 мг, в пересчете на атомоксетин 18,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 207,03 мг; кремния диоксид коллоидный 1,20 мг; магния стеарат 1,20 мг; капсула твердая желатиновая №2 - 61,00 мг, в том числе: корпус: желатин 35,8680 мг, титана диоксид 0,7320 мг; крышечка: желатин 23,8492, титана диоксид 0,3253 мг, краситель хинолиновый желтый 0,2244 мг, краситель солнечный закат желтый 0,0011 мг.

1 капсула 25 мг содержит:

действующее вещество: атомоксетина гидрохлорид 28,58 мг, в пересчете на атомоксетин 25,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 199,02 мг; кремния диоксид коллоидный 1,20 мг; магния стеарат 1,20 мг; капсула твердая желатиновая №2 - 61,00 мг, в том числе: корпус: желатин 35,8680 мг, титана диоксид 0,7320 мг; крышечка: желатин 23,844, титана диоксид 0,4880 мг, краситель патентованный синий V 0,0680 мг.

1 капсула 40 мг содержит:

действующее вещество: атомоксетина гидрохлорид 45,72 мг, в пересчете на атомоксетин 40,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный - 181,88 мг; кремния диоксид коллоидный - 1,20 мг; магния стеарат - 1,20 мг; капсула твердая желатиновая №2 - 61,00 мг, в том числе: корпус: желатин 35,7660 мг, титана диоксид 0,7320 мг, краситель патентованный синий V 0,1020 мг; крышечка: желатин 23,844, титана диоксид 0,4880 мг, краситель патентованный синий V 0,0680 мг.

1 капсула 60 мг содержит:

действующее вещество: атомоксетина гидрохлорид - 68,58 мг, в пересчете на атомоксетин - 60,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный - 238,22 мг; кремния диоксид коллоидный - 1,60 мг; магния стеарат - 1,60 мг; капсула твердая желатиновая №1 - 76,00 мг, в том числе: корпус: желатин 44,5706 мг, титана диоксид 0,6080 мг, краситель хинолиновый желтый 0,4194 мг, краситель солнечный закат желтый 0,0020 мг; крышечка: желатин 29,7073, титана диоксид 0,6080 мг, краситель патентованный синий V 0,0847 мг.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 2: корпус и крышечка белого цвета (дозировка 10 мг); корпус белого цвета, крышечка желтого цвета (дозировка 18 мг); корпус белого цвета, крышечка синего цвета (дозировка 25 мг); корпус и крышечка синего цвета (дозировка 40 мг); твердые желатиновые капсулы № 1: корпус желтого цвета, крышечка синего цвета (дозировка 60 мг). Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Симпатомиметическое средство центрального действия.

Код АТХ: N06BA09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Атомоксетин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптического переносчика норадреналина. Атомоксетин обладает минимальным родством к другим норадренергическим рецепторам или к переносчикам, или рецепторам других нейротрансмиттеров.

Фармакологические эффекты

Атомоксетин имеет два основных окислительных метаболита: 4-гидроксиатомоксетин и N-десметилатомоксетин. 4-Гидроксиатомоксетин равносителен атомоксетину в качестве ингибитора переносчика норадреналина, но в отличие от атомоксетина этот метаболит может оказывать некоторое ингибирующее действие и на переносчика серотонина. Однако, большая часть 4-гидроксиатомоксетина подвергается дальнейшему метаболизму, в результате чего его концентрация в плазме сильно снижается (1% от концентрации атомоксетина у пациентов с высокой скоростью метаболизма и 0,1% от концентрации атомоксетина у пациентов с низкой скоростью метаболизма). Как следствие, проявление ингибирующего эффекта 4-гидроксиатомоксетина на переносчика серотонина маловероятно. N-Десметилатомоксетин имеет значительно меньшую фармакологическую активность по сравнению с атомоксетин. Этот метаболит в равновесном состоянии циркулирует в плазме крови в более низких концентрациях у пациентов с высокой скоростью метаболизма и в концентрации, сравнимой с исходным препаратом, у пациентов с низкой скоростью метаболизма.

Атомоксетин не относится к психостимуляторам и не является производным амфетамин. Для оценки потенциального злоупотребления было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, результаты которого показали, что прием атомоксетина не сопровождается признаками стимуляции или эйфории.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты детского и подросткового возраста

Эффективность кратковременной терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей и подростков была установлена в шести рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от шести до девяти недель. В каждом из шести исследований атомоксетин статистически значимо превосходил плацебо в уменьшении признаков и выраженности симптомов СДВГ.

Эффективность поддерживающей терапии атомоксетином у детей и подростков была продемонстрирована в 1 летнем плацебо-контролируемом исследовании (около 3-х месяцев открытого краткосрочного лечения с последующими 9 меся-

Достоинства и недостатки для безопасного применения препарата

Комплексная терапия, как правило, включает психологические, образовательные и социальные меры, и направлена на стабилизацию состояния пациентов с поведенческим синдромом, характеризующимся симптомами, которые могут включать в хроническом анамнезе недостаточность концентрации внимания, отвлекаемость, эмоциональную неустойчивость, импульсивность, умеренную или тяжелую гиперактивность, незначительные неврологические признаки и отклонение от нормы результатов ЭЭГ. Способность к обучению может быть, как снижена, так и нет.

Фармакологическое лечение показано не всем пациентам с СДВГ и решение о применении препарата должно быть основано на очень тщательной оценке степени тяжести симптомов, их стойкости и ухудшения состояния пациента относительно его возраста.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атомоксетину или к любому веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). Атомоксетин не следует применять в течение, как минимум, 2 недель после прекращения терапии ИМАО. Лечение препаратами ИМАО не следует начинать в течение 2 недель после отмены атомоксетина.
- Атомоксетин не следует применять у пациентов с закрытоугольной глаукомой, в клинических исследованиях применение атомоксетина было связано с увеличением частоты возникновения мириаза.
- Атомоксетин не следует применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания могут включать тяжелую гипертензию, сердечную недостаточность, атеросклероз, стенокардию, гемодинамически значимые врожденные пороки сердца, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, потенциально опасные для жизни аритмии и каналопатии (нарушения, вызванные дисфункцией ионных каналов). Тяжелые нарушения мозгового кровообращения могут включать аневризму сосудов головного мозга или инсульт.
- Феохромоцитома, в т.ч. в анамнезе.

С осторожностью

У больных с артериальной гипертензией, тахикардией, врожденным синдромом удлинения интервала QT, приобретенным синдромом удлинения интервала QT, при наличии в анамнезе указаний на увеличение продолжительности интервала QT у родственников пациента, с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжелыми физическими нагрузками, одновременным приемом психостимуляторов, внезапной сердечной смертью в семейном анамнезе, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, судорожными припадками в анамнезе, а также при состояниях, которые могут приводить к артериальной гипотензии, с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Из-за недостаточного опыта применения атомоксетина во время беременности, препарат следует назначать в этот период только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли атомоксетин в грудное молоко женщины. Следует избегать применения атомоксетина в период грудного вскармливания в связи с недостаточностью данных.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Препарат Атомоксетин Канон можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Препарат Атомоксетин Канон может назначаться в виде однократной суточной дозы утром. В случае не достижения желаемого эффекта или возникновения нежелательных реакций (тошнота, сонливость) при приеме препарата в виде однократной суточной дозы, пациентам можно рекомендовать прием препарата дважды в сутки, разделив дозу на утренний прием и прием поздно днем или рано вечером.

Дети и подростки с массой тела до 70 кг

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет примерно 0,5 мг/кг и увеличивается до терапевтической суточной дозы не ранее, чем через 7 дней (с учетом клинического ответа и переносимости). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет около 1,2 мг/кг/сутки. Безопасность однократной и общей суточной дозы, превышающей 1,8 мг/кг, систематически не оценивалась. В некоторых случаях может оказаться целесообразным продолжить лечение во взрослом возрасте.

Дети и подростки с массой тела более 70 кг

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 40 мг и увеличивается до терапевтической суточной дозы не ранее, чем через 7 дней (с учетом клинического ответа и переносимости). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 80 мг. Применение атомоксетина в дозах, превышающих 80 мг, дополнительных преимуществ не показало. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 100 мг. Безопасность однократной дозы более 120 мг и общей суточной дозы более 150 мг систематически не оценивалась.

Взрослые

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 40 мг и увеличивается до терапевтической суточной дозы не ранее, чем через 7 дней (с учетом клинического ответа и переносимости). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет от 80 до 100 мг. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 100 мг. Безопасность однократной дозы более 120 мг и общей суточной дозы более 150 мг систематически не оценивалась.

Дополнительная информация для безопасного применения препарата

Предварительный скрининг

Перед назначением препарата необходимо собрать соответствующий анамнез и провести исходную оценку сердечно-сосудистого статуса пациента, включая измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Постоянное наблюдение

Наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы должно проводиться на регулярной основе, а результаты измерений артериального давления и ЧСС следует регистрировать после каждой корректировки дозы и далее, как минимум, каждые 6 месяцев. Для пациентов детского возраста рекомендуется использовать диаграмму процентилей. Для взрослых пациентов необходимо следовать действующим рекомендациям для наблюдения за гипертензией.

Прекращение лечения

В клинических исследованиях не было замечено явных симптомов отмены. В случаях развития серьезных нежелательных реакций, атомоксетин может быть резко отменен; или препарат можно отменить постепенно.

Рекомендуется назначать лечение препаратом Атомоксетин Канон на определенный период времени. Через 1 год после начала лечения должна быть выполнена повторная оценка необходимости в продолжении терапии, особенно если пациент достиг стабильного и удовлетворительного ответа.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: повышенное артериальное давление¹, увеличение ЧСС⁴.

Часто: снижение массы тела.

¹Включает боль в животе, дискомфорт в области желудка, дискомфорт в животе и в эпигастриальных отделах.

²Включает седацию.

³Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.

⁴Данные основаны на измерениях частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Следующие нежелательные реакции репортировались, по меньшей мере, у 2 % детей и подростков с низкой активностью изофермента CYP2D6, и отмечались статистически достоверно чаще у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6: снижение аппетита (24,1 % и 17,0 % соответственно), комбинированная бессонница (включая бессонницу, беспокойный сон и трудности засыпания, 14,9 % и 9,7 % соответственно), комбинированная депрессия (включая депрессию, глубокою депрессию, симптомы депрессии, подавленное настроение и дисфорию, 6,5 % и 4,1 % соответственно), снижение массы тела³ (7,3 % и 4,4 % соответственно), запор (6,8 % и 4,3 % соответственно), тремор (4,5 % и 0,9 % соответственно), седация (3,9 % и 2,1 % соответственно), экскориация (3,9 % и 1,7 % соответственно), зуд³ (3,0 % и 1,2 % соответственно), обморок (2,5 % и 0,7 % соответственно), конъюнктивит (2,5 % и 1,2 % соответственно), раннее утреннее пробуждение (2,3 % и 0,8 % соответственно), мидриаз (2,0 % и 0,6 % соответственно). Генерализованное тревожное расстройство не соответствовало вышеперечисленным критериям (0,8 % у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 и 0,1 % у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6). Кроме того, в исследованиях продолжительностью до 10 недель, снижение массы тела было выражено у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 (в среднем, 0,6 кг у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6 и 1,1 кг у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6).

Взрослые

В клинических исследованиях атомоксетина у взрослых наиболее часто отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и психики. Наиболее часто ($\geq 5\%$) отмечались такие нежелательные реакции, как снижение аппетита (14,9 %), бессонница (11,3 %), головная боль (16,3 %), сухость во рту (18,4 %) и тошнота (26,7 %). В большинстве случаев все перечисленные нежелательные реакции были легкой или умеренной степени тяжести; тошнота, бессонница, утомляемость, головная боль могли иметь тяжелую степень тяжести.

Жалобы на задержку мочеиспускания и затрудненное начало мочеиспускания у взрослых пациентов должны оцениваться, как потенциально связанные с приемом атомоксетина.

Ниже представлены нежелательные реакции и отклонения в лабораторных показателях, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата у взрослых. В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: снижение аппетита

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль

Часто: головокружение, изменение вкуса, парестезия, сонливость (включая седацию), тремор.

Нечасто: обморок, мигрень, гипестезия.

Редко: судороги.

Нарушения психики

Очень часто: бессонница²

Часто: возбуждение, снижение либидо, нарушение сна, депрессия, подавленное настроение, тревожность.

Нечасто: суицидальные мысли и поведение, агрессивность, враждебность, эмоциональная неустойчивость, беспокойное состояние, тики.

Редко: психоз (включая галлюцинации).

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушение четкости зрения

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения, тахикардия.

Нечасто: удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» (краснота), покраснение кожи.

Нечасто: ощущение холода в конечностях.

Редко: синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и среднего уха

Нечасто: ошпышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: сухость во рту, тошнота.

Часто: боль в животе¹, запор, диспепсия, метеоризм, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: отклонение от нормы/повышение результатов функциональных печеночных проб, желтуха, гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: дерматит, повышенное потоотделение, сыпь.

Нечасто: аллергические реакции⁴, зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы

Нечасто: мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дизурия, учащенное мочеиспускание, затрудненное начало мочеиспускания, задержка мочеиспускания.

Нечасто: императивные позывы к мочеиспусканию.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: дисменорея, нарушение эякуляции, эректильная дисфункция, простатит, боль в паху у мужчин.

Нечасто: отсутствие эякуляции, нарушение менструального цикла, нарушение оргазма.

Редко: приапизм.

Общие расстройства

Часто: астения, утомляемость, вялость, озноб, ощущение тревоги, раздражительность, жажда.

Нечасто: ощущение холода, боль в груди.

на контроль артериального давления. В случае значительного изменения показателей артериального давления, следует рассмотреть возможность коррекции дозы препарата.

Препараты, влияющие на артериальное давление

Из-за возможного воздействия на артериальное давление атомоксетин следует применять с осторожностью в сочетании с вазопрессорными средствами, а также другими препаратами, способными повышать артериальное давление. Необходимо обратить внимание на контроль артериального давления. В случае значительного изменения показателей артериального давления, следует рассмотреть возможность коррекции дозы препаратов.

Препараты, влияющие на кислотность желудочного сока

Препараты, повышающие pH желудочного сока (антациды, содержащие магний или алюминий, омепразол) не влияют на биодоступность атомоксетина.

Препараты, влияющие на секрецию норадреналина

Препараты, влияющие на секрецию норадреналина (такие как имипрамин, венлафаксин, миртазапин, а также противоконгестивные средства псевдоэфедрин, фенилэфрин), должны с осторожностью назначаться вместе с атомоксетин. Возможно усиление фармакологического эффекта атомоксетина, а также взаимное потенцирование препаратов.

Препараты с высоким сродством к белкам плазмы

Атомоксетин не влияет на связывание варфарина, ацетилсалициловой кислоты, фенитоина и диазепама с человеческим альбумином. Аналогично, данные препараты не влияют на связывание атомоксетина с альбумином человека.

Особые указания

Суицидальное поведение

Суицидальное поведение (попытки самоубийства и суицидальные мысли) были зарегистрированы у пациентов, получавших атомоксетин. В ходе двойных слепых клинических исследований у детей и подростков суицидальное поведение встречалось не часто и проявлялось только в группе пациентов, принимавших атомоксетин. В ходе двойных слепых клинических исследований у взрослых не было отмечено разницы между атомоксетин и плацебо в частоте суицидального поведения. Пациентов, которые получают лечение от СДВГ, следует тщательно контролировать на предмет появления или учащения суицидального поведения.

Внезапная смерть на фоне ранее выявленных сердечных аномалий

Случаи внезапной смерти были зарегистрированы у пациентов со структурными аномалиями сердца, которые принимали атомоксетин в обычных дозах. У пациентов с известными серьезными структурными аномалиями сердца атомоксетин следует применять с осторожностью и только после консультации с кардиологом.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Атомоксетин может влиять на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и величину артериального давления (АД). У большинства пациентов, получающих атомоксетин, отмечалось небольшое увеличение ЧСС (в среднем на менее 10 уд/мин) и/или повышение АД (в среднем на менее 5 мм рт. ст.). Тем не менее, данные клинических исследований СДВГ (как контролируемого, так и неконтролируемого) указывают на то, что у некоторых пациентов (около 8-12 % детей и подростков и 6-10 % взрослых) отмечаются более выраженные изменения ЧСС (на 20 уд/мин и более) и АД (на 15-20 мм рт. ст. и более). Анализ данных этих клинических исследований показал, что примерно у 15-26 % детей и подростков и у 27-32 % взрослых, которые испытывают подобные изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений во время лечения атомоксетин, отмечается устойчивый и прогрессивный рост этих изменений. Длительные стойкие изменения артериального давления могут потенциально способствовать развитию таких клинических последствий, как гипертрофия миокарда. Поэтому, у пациентов, для которых решается вопрос о лечении атомоксетин, следует выполнить тщательный сбор анамнеза и медицинское обследование, чтобы оценить наличие сердечно-сосудистых заболеваний, а также получить заключение кардиолога, если первоначальные результаты позволили заподозрить наличие такого анамнеза или заболевания.

Рекомендуется измерять ЧСС и АД до начала лечения и затем периодически повторять измерения во время лечения (после каждой коррекции дозы и не реже, чем раз в полгода) с целью выявления клинически значимого повышения указанных показателей. Для пациентов детского возраста рекомендуется использовать диаграмму процентилей. Для взрослых пациентов необходимо следовать действующим рекомендациям для наблюдения за гипертонией.

Атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующей патологией, такой как артериальная гипертензия, тахикардия, прочие сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения, при которых состояние пациента может ухудшиться в случае повышения АД или ЧСС.

Атомоксетин не следует применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Пациентов, у которых во время лечения атомоксетин развиваются такие симптомы, как сердцебиение, боль в груди при физической нагрузке, необъяснимые обмороки, одышка или другие симптомы, позволяющие предположить развитие заболевания сердца, следует немедленно направить для консультации к кардиологу.

Кроме того, атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT (в том числе по причине приема сопутствующего препарата), либо в случае наличия удлинения интервала QT в семейном анамнезе. Также сообщалось о развитии ортостатической гипотензии, поэтому атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с теми заболеваниями, при которых может наблюдаться артериальная гипотензия, либо внезапные перепады АД или ЧСС.

Цереброваскулярные эффекты

Пациентов с дополнительными факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний (например, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, прием сопутствующих препаратов, которые повышают артериальное давление), следует обследовать на предмет неврологических симптомов при каждом посещении после начала лечения атомоксетин.

Нарушение функции печени

Очень редко сообщалось о спонтанных случаях поражения печени, которое проявлялось увеличением активности ферментов печени и повышением концентрации билирубина в крови с развитием желтухи. Также в очень редких случаях сообщалось о тяжелом поражении печени вплоть до развития острой печеночной недостаточности. Прием атомоксетина следует прекратить и не возобновлять у пациентов с желтухой или лабораторными признаками поражения печени.

Агрессивное поведение, враждебность или эмоциональная неустойчивость

Враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдалась в клинических исследованиях среди детей, подростков и взрослых, получавших лечение атомоксетин, по сравнению с теми, кто принимал плацебо.

Эмоциональная неустойчивость чаще наблюдалась в клинических исследованиях среди детей, получавших терапию атомоксетин, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. За пациентами следует внимательно наблюдать в отношении появления или ухудшения агрессивного поведения, враждебности или

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: повышенное артериальное давление⁴, увеличение ЧСС⁴.

Часто: снижение массы тела.

¹Включает боль в животе, дискомфорт в области желудка, дискомфорт в животе и в эпигастриальных отделах.

²Включает седацию.

³Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.

⁴Данные основаны на измерениях частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Следующие нежелательные реакции репортировались, по меньшей мере, у 2 % детей и подростков с низкой активностью изофермента CYP2D6, и отмечались статистически достоверно чаще у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6: снижение аппетита (24,1 % и 17,0 % соответственно), комбинированная бессонница (включая бессонницу, беспокойный сон и трудности засыпания, 14,9 % и 9,7 % соответственно), комбинированная депрессия (включая депрессию, глутиную депрессию, симптомы депрессии, подавленное настроение и дисфорию 6,5 % и 4,1 % соответственно), снижение массы тела (7,3 % и 4,4 % соответственно), запор (6,8 % и 4,3 % соответственно), тремор (4,5 % и 0,9 % соответственно), седация (3,9 % и 2,1 % соответственно), эскариозия (3,9 % и 1,7 % соответственно), энурез (3,0 % и 1,2 % соответственно), обморок (2,5 % и 0,7 % соответственно), конъюнктивит (2,5 % и 1,2 % соответственно), раннее утреннее пробуждение (2,3 % и 0,8 % соответственно), мидриаз (2,0 % и 0,6 % соответственно). Генерализованное тревожное расстройство не соответствовало вышеперечисленным критериям (0,8 % у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 и 0,1 % у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6). Кроме того, в исследованиях продолжительностью до 10 недель, снижение массы тела было более выражено у пациентов - с низкой активностью изофермента CYP2D6 (в среднем, 0,6 кг у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6 и 1,1 кг у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6).

Взрослые

В клинических исследованиях атомоксетина у взрослых наиболее часто отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и психики. Наиболее часто ($\geq 5\%$) отмечались такие нежелательные реакции, как снижение аппетита (14,9 %), бессонница (11,3 %), головная боль (16,3 %), сухость во рту (18,4 %) и тошнота (26,7 %). В большинстве случаев все перечисленные нежелательные реакции были легкой или умеренной степени тяжести; тошнота, бессонница, утомляемость, головная боль могли иметь тяжелую степень тяжести.

Жалобы на задержку мочеиспускания и затрудненное начало мочеиспускания у взрослых пациентов должны оцениваться, как потенциально связанные с приемом атомоксетина.

Ниже представлены нежелательные реакции и отклонения в лабораторных показателях, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата у взрослых. В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: снижение аппетита

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль

Часто: головокружение, изменение вкуса, парестезия, сонливость (включая седацию), тремор.

Нечасто: обморок, мигрень, гипестезия.

Редко: судороги.

Нарушения психики

Очень часто: бессонница²

Часто: возбуждение, снижение либидо, нарушение сна, депрессия, подавленное настроение, тревожность.

Нечасто: суицидальные мысли и поведение, агрессивность, враждебность, эмоциональная неустойчивость, беспокойное состояние, тика.

Редко: психоз (включая галлюцинации).

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушение четкости зрения

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения, тахикардия.

Нечасто: удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» (крови), покраснение кожи.

Нечасто: ощущение холода в конечностях.

Редко: синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: сухость во рту, тошнота.

Часто: боль в животе¹, запор, диспепсия, метеоризм, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: отклонение от нормы/повышение результатов функциональных печеночных проб, желтуха, гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: дерматит, повышенное потоотделение, сыпь.

Нечасто: аллергические реакции⁴, зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы

Нечасто: мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дизурия, учащенное мочеиспускание, затрудненное начало мочеиспускания, задержка мочеиспускания.

Нечасто: императивные позывы к мочеиспусканию.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: дисменорея, нарушение эякуляции, эректильная дисфункция, простатит, боль в паху у мужчин.

Нечасто: отсутствие эякуляции, нарушение менструального цикла, нарушение оргазма.

Редко: приапизм.

Общие расстройства

Часто: астения, утомляемость, вялость, озноб, ощущение тревоги, раздражительность, жажда.

Нечасто: ощущение холода, боль в груди.

на контроль артериального давления. В случае значительного изменения показателей артериального давления, следует рассмотреть возможность коррекции дозы препаратов.

Препараты, влияющие на артериальное давление

Из-за возможного воздействия на артериальное давление атомоксетина следует применять с осторожностью в сочетании с вазопрессорными средствами, а также другими препаратами, способными повышать артериальное давление. Необходимо обратить внимание на контроль артериального давления. В случае значительного изменения показателей артериального давления, следует рассмотреть возможность коррекции дозы препаратов.

Препараты, влияющие на кислотность желудочного сока

Препараты, повышающие pH желудочного сока (антациды, содержащие магний или алюминий, омепразол) не влияют на биодоступность атомоксетина.

Препараты, влияющие на секрецию норадреналина

Препараты, влияющие на секрецию норадреналина (такие как имипрамин, венлафаксин, миртазапин, а также противогипертензивные средства псевдоэфедрин, фенилэфрин), должны с осторожностью назначаться вместе с атомоксетин. Возможно усиление фармакологического эффекта атомоксетина, а также взаимное потенцирование препаратов.

Препараты с высоким сродством к белкам плазмы

Атомоксетин не влияет на связывание варфарина, ацетилсалициловой кислоты, фенитоина и диазепама с человеческим альбумином. Аналогично, данные препараты не влияют на связывание атомоксетина с альбумином человека.

Особые указания

Суицидальное поведение

Суицидальное поведение (попытки самоубийства и суицидальные мысли) были зарегистрированы у пациентов, получавших атомоксетин. В ходе двойных слепых клинических исследований у детей и подростков суицидальное поведение встречалось не часто и проявлялось только в группе пациентов, принимавших атомоксетин. В ходе двойных слепых клинических исследований у взрослых не было отмечено разницы между атомоксетин и плацебо в частоте суицидального поведения. Пациентов, которые получают лечение от СДВГ, следует тщательно контролировать на предмет появления или учащения суицидального поведения.

Внезапная смерть на фоне ранее выявленных сердечных аномалий

Случаи внезапной смерти были зарегистрированы у пациентов со структурными аномалиями сердца, которые принимали атомоксетин в обычных дозах. У пациентов с известными серьезными структурными аномалиями сердца атомоксетин следует применять с осторожностью и только после консультации с кардиологом.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Атомоксетин может влиять на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и величину артериального давления (АД). У большинства пациентов, получающих атомоксетин, отмечалось небольшое увеличение ЧСС (в среднем на менее 10 уд/мин) и/или повышение АД (в среднем на менее 5 мм рт. ст.). Тем не менее, данные клинических исследований СДВГ (как контролируемого, так и неконтролируемого) указывают на то, что у некоторых пациентов (около 8-12 % детей и подростков и 6-10% взрослых) отмечаются более выраженные изменения ЧСС (на 20 уд/мин и более) и АД (на 15-20 мм рт. ст. и более). Анализ данных этих клинических исследований показал, что примерно у 15-26% детей и подростков и у 27-32% взрослых, которые испытывают подобные изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений во время лечения атомоксетин, отмечается устойчивый и прогрессирующий рост этих изменений. Длительные стойкие изменения артериального давления могут потенциально способствовать развитию таких клинических последствий, как гипертрофия миокарда. Поэтому, у пациентов, для которых решается вопрос о лечении атомоксетин, следует выполнить тщательный сбор анамнеза и медицинское обследование, чтобы оценить наличие сердечно-сосудистых заболеваний, а также получить заключение кардиолога, если первоначальные результаты позволили заподозрить наличие такого анамнеза или заболеваний.

Рекомендуется измерять ЧСС и АД до начала лечения и затем периодически повторять измерения во время лечения (после каждой коррекции дозы и не реже, чем раз в полгода) с целью выявления клинически значимого повышения указанных показателей. Для пациентов детского возраста рекомендуется использовать диаграмму процентилей. Для взрослых пациентов необходимо следовать действующим рекомендациям для наблюдения за гипертензией.

Атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующей патологией, такой как артериальная гипертензия, тахикардия, прочие сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения, при которых состояние пациента может ухудшиться в случае повышения АД или ЧСС.

Атомоксетин не следует применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Пациентов, у которых во время лечения атомоксетин развиваются такие симптомы, как сердцебиение, боль в груди при физической нагрузке, необъяснимые обмороки, одышка или другие симптомы, позволяющие предположить развитие заболевания сердца, следует немедленно направить для консультации к кардиологу.

Кроме того, атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT (в том числе по причине приема сопутствующего препарата), либо в случае наличия удлинения интервала QT в семейном анамнезе. Также сообщалось о развитии ортостатической гипотензии, поэтому атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с теми заболеваниями, при которых может наблюдаться артериальная гипотензия, либо внезапные перепады АД или ЧСС.

Цереброваскулярные эффекты

Пациентов с дополнительными факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний (например, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, прием сопутствующих препаратов, которые повышают артериальное давление), следует обследовать на предмет неврологических симптомов при каждом посещении после начала лечения атомоксетин.

Нарушение функции печени

Очень редко сообщалось о спонтанных случаях поражения печени, которое проявлялось увеличением активности ферментов печени и повышением концентрации билирубина в крови с развитием желтухи. Также в очень редких случаях сообщалось о тяжелом поражении печени вплоть до развития острой печеночной недостаточности. Прием атомоксетина следует прекратить и не возобновлять у пациентов с желтухой или лабораторными признаками поражения печени.

Агрессивное поведение, враждебность или эмоциональная неустойчивость

Враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдалась в клинических исследованиях среди детей, подростков и взрослых, получавших лечение атомоксетин, по сравнению с теми, кто принимал плацебо.

Эмоциональная неустойчивость чаще наблюдалась в клинических исследованиях среди детей, получавших терапию атомоксетин, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. За пациентами следует внимательно наблюдать в отношении появления или ухудшения агрессивного поведения, враждебности или

¹Включает боль в животе, дискомфорт в области желудка, дискомфорт в животе и в эпигастриальных отделах.

²Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.

³Данные основаны на измерениях частоты сердечных сокращений и артериального давления.

⁴Включает анафилактические реакции и ангионевротический отек.

Следующие нежелательные реакции репортировались, по меньшей мере, у 2 % взрослых пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6; и отмечались статистически достоверно чаще у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6, чем у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6: нарушение четкости зрения (3,9 % и 1,3 % соответственно), сухость во рту (34,5 % и 17,4 % соответственно), запор (11,3 % и 6,7 % соответственно), ощущение тревоги (4,9 % и 1,9 % соответственно), снижение аппетита (23,2 % и 14,7 % соответственно), тремор (5,4 % и 1,2 % соответственно), бессонница (19,2 % и 11,3 % соответственно), нарушения сна (6,9 % и 3,4 % соответственно), беспокойный сон (5,4 % и 2,7 % соответственно), раннее пробуждение (3,0 % и 0,9 % соответственно), задержка мочи (5,9 % и 1,2 % соответственно), эректильная дисфункция (20,9 % и 8,9 % соответственно), нарушение эякуляции (6,1 % и 2,2 % соответственно), повышенное потоотделение (14,8 % и 6,8 % соответственно), ощущение холода в конечностях (3,0 % и 0,5 % соответственно).

Передозировка

Признаки и симптомы

Наиболее частыми симптомами при острой и хронической передозировке атомоксетина, были симптомы со стороны пищеварительной системы, сонливости, головокружение, тремор и нарушение поведения. Также сообщалось о гиперактивности и развитии возбуждения. Отмечались признаки и симптомы легкого или умеренного усиления активности симпатической нервной системы (такие как тахикардия, повышение артериального давления, миодриаз, сухость во рту, сыпь и зуд). Выраженность большинства проявлений колебалась в пределах от легкой до умеренной. В некоторых случаях при передозировке несколькими препаратами, включая атомоксетин, отмечались судороги и очень редко - удлинение интервала QT. Также сообщалось о случаях летального исхода при острой передозировке атомоксетина, когда он был принят в сочетании, по крайней мере, еще с одним другим препаратом. Данные клинических исследований по передозировке атомоксетина ограничены.

Лечение при передозировке

Необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей. Если пациент поступил не позднее 1 часа после перорального приема препарата, может быть целесообразным применение активированного угля для ограничения всасывания. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и основных показателей жизнедеятельности, а также симптоматическое и поддерживающее лечение. Пациента необходимо наблюдать в течение, как минимум, 6 часов. Так как атомоксетин имеет высокое сродство к белкам плазмы, лечение передозировки путем диализа скорее всего будет нецелесообразным.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других препаратов на атомоксетин

ИМАО

Атомоксетин не следует использовать с ИМАО.

Ингибиторы CYP2D6 (СИОЗС (например, флуоксетин, пароксетин), хинидин, тербинафин)

В связи с тем, что атомоксетин метаболизируется изоферментом CYP2D6, совместное применение ингибиторов изофермента CYP2D6 с атомоксетина приводит к существенному повышению AUC (в 6 - 8 раз) и C_{max} (в 3 - 4 раза). Пациентам, которые принимают препараты, ингибирующие CYP2D6, рекомендуется более медленное повышение дозы и более низкая поддерживающая доза. Если в процессе терапии атомоксетина назначен или отменен ингибитор CYP2D6, возможно потребуются скорректировать дозу атомоксетина в соответствии с клиническим эффектом и переносимостью препарата.

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 следует соблюдать осторожность при комбинированном применении атомоксетина с мощными ингибиторами других изоферментов цитохрома P450, так как риск клинически значимого увеличения экспозиции атомоксетина у таких пациентов не известен.

Сальбутамол (или другие бета₂-адреналимиметики)

Атомоксетин должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих сальбутамол (или другие бета₂-адреналимиметики) через небулайзер или путем системного введения, так как может усиливаться воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Данные относительно этого взаимодействия противоречивы. При системном применении (600 мкг в/в в течение 2 часов) в сочетании с атомоксетинам (60 мг 2 раза в день в течение 5 дней) наблюдалось увеличение ЧСС и повышение АД. Этот эффект был наиболее заметен после первого совместного применения сальбутамола и атомоксетина, но параметры вернулись к исходному уровню через 8 часов. В другом исследовании при совместном применении стандартной ингаляционной дозы сальбутамола (200 мкг) и атомоксетина (80 мг один раз в день в течение 5 дней) у здоровых добровольцев с нормальной активностью изофермента CYP2D6 ЧСС и АД не увеличивались. После многократных ингаляций сальбутамола в дозе 800 мкг ЧСС не менялась ни при монотерапии, ни в комбинации с атомоксетинам. При одновременном применении атомоксетина с сальбутамолом (или другими бета₂-адреналимиметиками) необходимо обратить внимание на контроль сердечного ритма и артериального давления. В случае значительного повышения этих показателей, следует рассмотреть возможность коррекции дозы препаратов.

Риск удлинения интервала QT может увеличиваться при одновременном применении атомоксетина с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (нейролептики, антиаритмические препараты класса Ia и III, моксифлоксацин, эритромицин, метадон, мефлохин, трициклические антидепрессанты, литий, цизаприл), а также с препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (тиазидные диуретики) и ингибиторами изофермента CYP2D6.

Атомоксетин потенциально может повышать риск развития судорог. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении атомоксетина с лекарственными средствами, снижающими порог судорожной готовности, такими как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, нейролептики, фенотиазины, бутирофеноны, мефлохин, хлорохин, бупропион, трамadol.

Кроме того, следует соблюдать осторожность при отмене сопутствующей терапии бензодиазепинами по причине возможного развития судорог на фоне отмены лечения.

Гипотензивные препараты

Атомоксетин следует с осторожностью применять с гипотензивными препаратами. По причине возможного повышения артериального давления, атомоксетин может снизить эффективность гипотензивных препаратов/препаратов, используемых для лечения гипертонии. При комбинированном применении атомоксетина с гипотензивными препаратами необходимо обратить внимание

или маниакальных эпизодах атомоксетин при приеме в обычных дозах может вызывать развитие таких симптомов как галлюцинации, бред и маниакальное нарушение настроения. В случае возникновения описанных симптомов следует оценить возможную роль приема атомоксетина в их развитии и решить вопрос об отмене терапии. Нельзя исключать обострение ранее существовавших психических симптомов или симптомов мании на фоне приема атомоксетина.

Аллергические реакции

В редких случаях у пациентов, принимающих атомоксетин, отмечались аллергические реакции в виде анафилактических реакций, сыпи, ангионевротического отека, крапивницы.

Судороги

Применять с осторожностью у пациентов с судорожными припадками в анамнезе. Необходимо прекратить прием атомоксетина в случае развития припадков, которые не могут быть объяснены иными, чем применением атомоксетина, причинами.

Влияние на рост и развитие

Необходимо наблюдение за показателями роста у детей и подростков, принимающих атомоксетин. При задержке роста или прибавки массы тела у детей и подростков на фоне длительного приема атомоксетина необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или перерыве в лечении.

Клинические данные не свидетельствуют о неблагоприятном влиянии атомоксетина на интеллектуальное или половое созревание, однако количество доступных данных о длительном лечении ограничено. Поэтому за состоянием пациентов, нуждающихся в длительной терапии, следует тщательно наблюдать.

Появление или ухудшение течения сопутствующей депрессии, тревоги и тиков

В ходе контролируемых исследований у детей с СДВГ и коморбидными хроническими моторными тиками или синдромом Туретта, у принимавших атомоксетин пациентов не наблюдалось ухудшения тиков в сравнении с принимавшими плацебо пациентами. В ходе контролируемых исследований подростков с СДВГ и коморбидным большим депрессивным расстройством у принимавших атомоксетин пациентов не наблюдалось ухудшения симптомов депрессии в сравнении с принимавшими плацебо пациентами.

В двух контролируемых исследованиях (одно у детей и одно у взрослых) пациентов с СДВГ и коморбидными тревожными расстройствами у принимавших атомоксетин пациентов не наблюдалось увеличения тревоги в сравнении с принимавшими плацебо пациентами. В ходе постмаркетингового применения поступали редкие сообщения о возникновении тревоги и депрессии или ухудшенного настроения, а также очень редкие сообщения о возникновении тиков. При лечении СДВГ атомоксетинам следует контролировать состояние пациентов в отношении возникновения или ухудшения симптомов тревожности, подавленного настроения и депрессии или тиков.

Другие терапевтические применения

Применение атомоксетина не показано для лечения эпизодов больших депрессивных расстройств и или тревожности. Клинические исследования по применению атомоксетина для лечения этих состояний при отсутствии диагноза СДВГ не показали эффекта, по сравнению с плацебо.

Применение у детей

Атомоксетин не следует применять у пациентов в возрасте до шести лет, так как в этой возрастной группе его эффективность и безопасность не установлены. Родители и близкие должны тщательно отслеживать появление всех вышеперечисленных симптомов и суицидальных мыслей у детей и подростков, принимающих атомоксетин, и немедленно сообщать об этом лечащему врачу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Примем препарата может сопровождаться утомляемостью, сонливостью, головокружением. В связи с этим пациентам, принимающим атомоксетин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, до тех пор, пока они не будут уверены, что атомоксетин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 10 мг, 18 мг, 25 мг, 40 мг и 60 мг.

По 7 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 капсул в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полипропилентерфталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 или 15 капсул, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/

Организация, принимающая претензии потребителей:

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе

«Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru