

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STRATTERA 60 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül, 60 mg atomoksetine eşdeğer miktarda atomoksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir kapsül 0.071mg Na-lauril sülfat içerir

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

STRATTERA 60 mg sert kapsüller opak mavi (kapak) ve altın (gövde) renkte olup, siyah mürekkeple kapakta "Lilly 3239" ve gövdede "60 mg" basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

STRATTERA, 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu'nun (DEHB) tedavisinde, ergenlerde ise daha kapsamlı bir tedavi programının parçası olarak endikedir. DEHB tedavisinde tedavi uzmanı tarafından başlatılmalıdır. Tanı DSM-IV kriterlerine ya da ICD-10'daki kılavuzlara göre yapılmalıdır.

Atomoksetinin antidepresan bir etkisi olmayıp sadece DEHB tedavisinde endikedir.

Bu ürünün güvenli kullanımı için ek bilgi:

Bir kapsamlı tedavi programı, genellikle psikolojik, eğitim amaçlı ve sosyal ölçümleri içerir ve kısa dikkat süresi, dikkatin çabuk dağılması, emosyonel labilite, impulsivite, orta ile şiddetli düzeyde hiperaktivite, minör nörolojik belirtiler ve anormal EEG gibi semptomlar ile karakterize davranışsal bir sendromu olan çocukları stabilize etmeyi amaçlar. Öğrenme yetisi bozulabilir ya da etkilenmeyebilir.

Bu sendromu olan çocukların hepsinde farmakolojik tedavi endike değildir ve ilacın kullanımına yönelik karar çocuğun semptomlarının şiddetinin, çocuğun yaşı ve semptomlarının sürekliliği ile ilişkilendirilerek yapılan kapsamlı bir değerlendirme temel alınarak verilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Vücut ağırlığı 70 kg'a kadar olan 6 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenlerde doz:

STRATTERA'nın başlangıç dozu yaklaşık olarak günlük toplam 0.5 mg/kg'dır. Başlangıç dozu klinik yanıt ve tolerabiliteye göre daha yüksek doza titre etmeden önce en az 7 gün süreyle idame ettirilmelidir. Tavsiye edilen idame dozu yaklaşık olarak günde 1.2 mg/kg'dır (hastanın ağırlığına ve atomoksetinin mevcut birim dozlarına bağlı olarak). Günde 1.2 mg/kg'dan daha yüksek dozlar fazladan bir yarar göstermemiştir. Günde 1.8 mg/kg'ın üstünde tek dozların ve 1.8 mg/kg'dan yüksek günlük toplam dozların güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bazı vakalarda tedaviye yetişkinlik döneminde de devam etmek uygun olabilir.

Yetişkinlerde ve vücut ağırlığı 70 kg'ın üzerinde olan 6 yaş ve üzeri çocuk ve ergenlerde doz:

STRATTERA günlük toplam 40 mg dozda başlatılmalıdır. Başlangıç dozu klinik yanıt ve tolerabiliteye göre daha yüksek doza titre etmeden önce en az 7 gün süreyle idame ettirilmelidir. Tavsiye edilen günlük idame dozu 80 mg'dır. 80 mg'dan yüksek dozlar ek bir yarar göstermemiştir (bkz. bölüm 5.1). Günlük önerilen maksimum toplam doz 100 mg'dır. Günde 120 mg'ın üzerindeki tek dozlar ve 150 mg'dan yüksek günlük toplam dozların güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bazı vakalarda tedaviye yetişkinlik döneminde de devam etmek uygun olabilir.

Güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kullanımda veya CYP2D6'yı yavaş metabolize ettiği bilinen hastalarda doz ayarlaması:

Paroksetin, fluoksetin ve kinidin gibi güçlü CYP2D6 inhibitörleri verilen, vücut ağırlığı 70 kg'a kadar olan 6 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenlerde veya CYP2D6'yı yavaş metabolize ettiği bilinen hastalarda STRATTERA günlük 0.5 mg/kg doz ile başlatılmalı ve sadece ilk doz iyi tolere edildiğinde ve 4 hafta sonunda semptomlarda düzelme görülmediğinde idame dozu günde 1.2 mg/kg'a yükseltilmelidir.

Paroksetin, fluoksetin ve kinidin gibi güçlü CYP2D6 inhibitörleri verilen, yetişkinlerde ve vücut ağırlığı 70 kg'ın üzerinde olan 6 yaş ve üzeri çocuk ve ergenlerde STRATTERA günlük 40 mg doz ile başlatılmalı ve sadece, ilk doz iyi tolere edildiğinde ve 4 hafta sonunda semptomlarda düzelme görülmediğinde idame dozu günde 80 mg'a yükseltilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

STRATTERA sabahları tek doz olarak aç ya da tok karnına alınabilir. Günde tek doz STRATTERA alarak klinik yanıt (tolerabilite ya da etkililik) ulaşamayan hastalar dozlarını günde iki kez eşit bölünmüş dozlar halinde sabah ve öğleden sonraları geç saatte veya akşam üzeri alabilirler.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

İlacın güvenli kullanımı için ek bilgi:

Tedavi öncesi izleme;

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

Tedavi sırasında izleme;

Her doz ayarlamasından sonra ve en az 6 ayda bir kan basıncı ve nabız ölçülerek kardiyovasküler durum düzenli olarak izlenip kayıt altına alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

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

DEHB tedavisinde atomoksetinle tedaviye 1 yıldan fazla devam eden hastalarda uzman tarafından ihtiyacın tekrar değerlendirilmesi tavsiye edilir.

Ergenlik döneminde de semptomların görülmeye devam ettiği ve tedaviden belirgin bir yarar gören ergenlerde, tedavinin yetişkinlik döneminde de devamı uygun olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

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

Böbrek yetmezliği:

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

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

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşın altındaki çocuklarda STRATTERA'nın güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle STRATTERA 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın içerdiği etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Atomoksetin semptomatik kardiyovasküler hastalığı olanlar, orta ya da ciddi hipertansiyonu olanlar ve kan basıncı ya da kalp atım hızının artması ile durumu klinik açıdan önemli derecede bozulabilecek ciddi kardiyovasküler ya da serebrovasküler bozuklukları olan hastalarda kontrendikedir. Ciddi kardiyovasküler bozukluklar; ciddi hipertansiyon, kalp yetmezliği, arteriyel okluzif hastalık, anjina, hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler, miyokard enfarktüsü, hayatı potansiyel tehdit edici aritmiler ve kanolapatileri (iyon kanallarının disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan bozukluklar) içerebilir, Ciddi serebrovasküler bozukluklar serebral anevrizma ya da inmeyi içerebilir.

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

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

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Olası alerjik olaylar

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

Ani ölüm ve önceden var olan yapısal kardiyak anomalileri veya diğer ciddi kalp problemleri

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

Yetişkinler: DEHB için olağan dozlarda atomoksetin alan yetişkinlerde ani ölümler, inme ve miyokard infarktüsü raporlanmıştır. Bu yetişkin vakalarında atomoksetinin rolünün de bilinmemesine rağmen, yetişkinlerin çocuklara göre ciddi yapısal kardiyak anomalilerinin, kardiyomiyopati, ciddi kalp ritim anomalileri, koroner arter hastalıkları ya da diğer ciddi kardiyak problemlerinin olması ihtimali daha fazladır. Klinik açıdan anlamlı kardiyak anomalileri olan yetişkinlerin tedavi edilip edilmemesi değerlendirilmelidir.

Yapısal kardiyak anomalileri olan çocuklarda bilinen dozlarda bile atomoksetin ile ilgili ani ölüm bildirilmiştir. Bu nedenle, yapısal kardiyak anomali, kardiyomiyopati ve ciddi ritim bozuklukları olduğu bilinen hastalarda atomoksetin kullanılmamalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Atomoksetin kalp atım hızını ve kan basıncını etkileyebilir.

Atomoksetin kullanan çoğu hastanın kalp atım hızı (ortalama < 10 bpm) ve/veya kan basıncında (ortalama < 5 mm Hg) klinik olarak anlamlı olmayan hafif bir yükselme görülür (bkz. bölüm 4.8). Ancak, DEHB klinik araştırmalarından elde edilen veriler atomoksetin kullanan belli bir orandaki hastanın (çocukların ve yetişkinlerin yaklaşık %6 ila 12'si) kalp atım hızlarında (20 atım/dk veya üzeri) veya kan basıncında (15 – 20 mm Hg veya üzeri) klinik açıdan önemli değişiklikler yaşadığını göstermektedir.

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

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

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

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

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

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

Yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo alan hastalara kıyasla STRATTERA ile tedavi edilen hastaların kalp atış hızlarında ortalama 5 atım/dakika'lık bir artış yaşanmıştır. Plasebo alan hastaların %0.5 (2/402)'inde advers olay olarak taşikardi tespit edilmesine kıyasla atomoksetinle tedavi edilen yetişkin hastaların %1.5 (8/540)'inde advers olay olarak taşikardi tespit edilmiştir.

Serebrovasküler etkiler

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

Hepatik etkiler

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

Mesaneden idrar çıkışı üzerinde etkiler

Yetişkinlerde yapılan DEHB kontrollü çalışmalarında, atomoksetin ile tedavi edilen hastalarda üriner retansiyon (%1.7, 9/540) ve üriner tutukluk (%5.6, 30/540) oranları plasebo alan hastalara (sırasıyla %0, 0/402; %0.5, 2/402) göre artmıştır. Atomoksetinle tedavi edilen yetişkin hastaların ikisi üriner retansiyon nedeniyle kontrollü klinik çalışmalardan ayrılırken, plasebo olguları bu nedenle çalışmayı bırakmamıştır. Üriner retansiyon ya da üriner tutukluk şikayetleri, potansiyel olarak atomoksetin ile ilişkili kabul edilmelidir.

Priapizm

STRATTERA ile tedavi edilen pediyatrik ve yetişkin hastalarda, 4 saatten uzun süren ağrılı veya ağrısız olan penis ereksiyonu şeklinde tanımlanan priapizm ile ilgili pazarlama sonrası seyrek vakalar bildirilmiştir. Takip bilgileri bulunan vakalarda, bazılarında STRATTERA'nın sonlandırılmasının ardından, ereksiyonlar ortadan kalkmıştır. Priapizmden şüphelenilmesi durumunda acil tıbbi bakım sağlanmalıdır.

Büyüme ve gelişme

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

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

Laboratuvar testleri

Rutin laboratuvar testleri yapılması gerekmemektedir.

CYP2D6 Metabolizması- Belirli dozda STRATTERA verildiğinde CYP2D6'yı yavaş metabolize edenler hızlı metabolize edenlere kıyasla eğri altı alan (EAA) değeri 10 kat ve pik konsantrasyon değeri 5 kat daha büyüktür. Beyaz ırkın yaklaşık %7'si yavaş metabolize edenlerdir. CYP2D6'yı yavaş metabolize edenler hızlı metabolize edenleri belirlemek için laboratuvar testleri kullanılabilir. Yavaş metabolize edenlerdeki kan düzeyleri güçlü CYP2D6 inhibitörlerini alan kişilerin kan seviyelerine benzerdir. Yavaş metabolize edenlerde daha yüksek kan seviyeleri STRATTERA'nın bazı istenmeyen etkilerinin daha yüksek oranda görülmesine neden olur. (bkz. İstenmeyen Etkiler 4.8)

Yeni gelişen veya kötüleşen komorbid depresyon, anksiyete ve tikler

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

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

İntiharla ilişkili davranış

Atomoksetinle tedavi edilen hastalarda intiharla ilişkili davranış (intihar girişimi ve intihar düşüncesi) bildirilmiştir. Çift kör klinik çalışmalarda, atomoksetin verilen hastalarda intiharla ilişkili davranışlar yaygın olmayıp plasebo ile karşılaştırıldığında atomoksetinle tedavi edilen çocuk ve ergenlerde daha sık gözlenmiştir. DEHB ya da major depresif bozukluk (MDB) için STRATTERA ile tedavi edilen yetişkinlerde yapılan benzer analizlerde, STRATTERA kullanımı ile alakalı olarak intihar düşüncesi ya da davranışı riskinde bir artış olmamıştır.

DEHB için tedavi edilen pediyatrik hastalar görünüş ya da intihar davranışındaki kötüleşme açısından dikkatle izlenmelidir. DEHB tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek intihar düşüncesi veya davranışı açısından hasta dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Psikotik veya manik semptomlar

Daha önce psikotik hastalığı veya mani geçmişi olmayan çocuk ve ergenlerde halüsinasyonlar, delüzyonel düşünce, mani veya ajitasyon gibi tedaviyle gelişen psikotik veya manik semptomlar atomoksetinin mutad dozlarda kullanımıyla oluşabilir. Bu gibi semptomlar oluştuğunda buna atomoksetinin neden olduğu düşünülmeli ve tedavinin sonlandırılması değerlendirilmelidir. STRATTERA'nın daha önce psikotik veya manik semptomları alevlendirebileceği olasılığı ise hariç tutulmamalıdır.

Bipolar bozukluk için hastaların incelenmesi

Genel olarak, bipolar bozukluk riski altındaki hastalarda mikst/manik nöbetlerin muhtemel indüksiyonu için endişe edilmesi nedeniyle komorbid bipolar bozukluğu olan hastalarda DEHB tedavisine özellikle dikkat edilmelidir. Yukarıda tanımlanan semptomların herhangi birinin böyle bir değişikliği gösterip göstermediği bilinmemektedir. Ancak, STRATTERA ile tedaviye başlatmadan önce, komorbid depresif semptomları olan hastalar bipolar bozukluk riski taşıyıp taşımadıklarını saptamak için yeterli şekilde incelenmelidir. Böyle bir inceleme ayrıntılı psikiyatrik geçmişi, intihara, bipolar bozukluğa ve depresyona ilişkin aile öyküsünü de içermelidir.

Agresif davranış, hostilite veya emosyonel labilite:

DEHB için tedaviye başlayan hastalar agresif davranış veya hostilitenin ortaya çıkması ya da kötüleşmesine karşı izlenmelidir. DEHB olan çocuk ve ergenlerde agresif davranış veya hostilite sıklıkla gözlenmektedir. Kısa dönemli kontrollü klinik çalışmalarda, atomoksetin hastalarının 21/1308 (%1.6)'e karşın plasebo ile tedavi edilen hastaların 9/806 (%1.1)'u tedaviyle ortaya çıkan hostilite ile alakalı istenmeyen etkileri spontan olarak bildirmiştir. Bu STRATTERA'nın agresif davranış ya da hostiliteye neden olduğunun kesin bir kanıtı olmamasına rağmen klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında, STRATTERA ile tedavi gören çocuk ve ergenlerde hostilite (çoğunlukla agresyon, karşı gelme davranışı ve öfke) ve emosyonel labilite daha sık oranda görülmüştür.

Nöbetler

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

6 yaşın altındaki çocuklar

Bu yaş grubunda etkililik ve güvenilirlik henüz belirlenmediğinden STRATTERA 6 yaşın altındaki hasta çocuklarda kullanılmamalıdır.

Diğer endikasyonlar

STRATTERA, yetişkinlerde yürütülen klinik çalışmaların sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında, herhangi bir etki göstermediğinden major depresif epizodlar ve/veya anksiyetenin tedavisinde endike değildir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her bir kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların atomoksetin üzerine olan etkileri:

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

CYP2D6 inhibitörleri (SSRI'lar (örn. fluoksetin, paroksetin), kinidin, terbinafin): Bu ilaçları alan hastalarda, atomoksetin maruziyeti 6-8 kat artmış olabilir ve $C_{ss,max}$ zamanı yaklaşık 3-4 kat daha uzundur, çünkü atomoksetin CYP2D6 yoluyla metabolize edilir. Halihazırda CYP2D6 inhibitör ilaçları kullanan hastalarda atomoksetinin daha yavaş titrasyonu ve daha düşük nihai dozu gerekli olabilir. Eğer bir CYP2D6 inhibitörü reçete edilmiş ya da uygun atomoksetin dozuna titre edildikten sonra tedaviye son verilmişse, o hasta için doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için klinik cevap ve tolerabilite tekrar değerlendirilmelidir. *In vivo* atomoksetin maruziyetindeki klinik olarak anlamlı artışların bilinmiyor olması riskinden dolayı, atomoksetin ile CYP2D6 dışındaki diğer etkili sitokrom P450 enzim inhibitörleri birlikte kullanılırken, CYP2D6'yı yavaş metabolize eden hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Salbutamol (veya diğer beta2 agonistleri): Salbutamolün (veya diğer beta2 agonistlerinin) kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri potansiyalize edebileceğinden, yüksek doz nebulize edilen ya da sistematik olarak uygulanan (oral veya intravenöz) salbutamol (veya diğer beta₂ agonistleri) ile tedavi edilen hastalara, atomoksetin dikkatle uygulanmalıdır. Bu etkileşimle ilgili çelişkili bulgular bulunmuştur. Salbutamolün (2 saati aşan 600µg i.v.) atomoksetin (5 gün boyunca günde iki kere 60mg) ile kombinasyon halinde sistemik uygulaması kalp atım hızında ve kan basıncında artışa neden olmuştur. Bu etki en çok salbutamol ve atomoksetinin ilk kez birlikte uygulanmasından sonra belirginleşmiş fakat 8 saatin sonunda başlangıç noktasına doğru düzelmiştir. Atomoksetini hızlı metabolize eden Asyalı sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, kan basıncı ve kalp atım hızı üzerinde salbutamolün inhale edilen standart dozunun (200 µg) etkisi intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı olmamış ve atomoksetin (5 gün boyunca günde 80 mg) ile birlikte kısa süreli kullanımla artmamıştır. Çoklu salbutamol (800 µg) inhalasyonlarından sonra kalp atım hızı, atomoksetin varlığı veya yokluğunda aynıdır.

Atomoksetin ve salbutamolün birlikte uygulanması durumunda kalp atımı ve kan basıncının izlenmesine dikkat edilmeli, ve bu ilaçların birlikte uygulanması esnasında kalp hızında veya kan basıncında anlamlı yükselmeler olması durumunda atomoksetin ya da salbutamol (ya da diğer beta2 agonistleri) için doz ayarlaması yapılabilir.

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

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

Antihipertansif ilaçlar: Kan basıncı üzerine olan muhtemel etkileri nedeniyle Atomoksetin antihipertansif ilaçlarla birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Presör ajanlar ya da kan basıncını yükselten ilaçlar: Kan basıncı üzerine olan muhtemel etkileri nedeniyle, atomoksetin presör bileşiklerle birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

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

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik şüphesi veya gebelik olduğunda hekim bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Atomoksetine maruz kalan gebelerle ilgili herhangi bir klinik veri mevcut değildir.

STRATTERA gerekli olmadıkça (atomoksetinin potansiyel yararları, fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla değil ise) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

İnsanlar üzerinde üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri mevcut değildir. mg/m² bazında maksimum insan dozunun yaklaşık 6 katı olan günlük 57 mg/kg'a kadar olan dozlarda atomoksetin sıçanlara verilmiş ancak fertilité üzerinde zararlı bir etkisi olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Atomoksetin ile plaseboya kıyasla daha fazla oranda yorgunluk görülmüştür. Sadece pediyatrik hastalarda atomoksetin ile plaseboya kıyasla daha fazla uyku hali görülmüştür. Hastalar, performanslarının atomoksetinden etkilenmediğine kesin olarak emin oluncaya dek, araç sürerken veya tehlikeli makineleri kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

6 yaş ve üzerindeki çocuklar ve ergenler:

Pediyatrik plasebo kontrollü çalışmalarda atomoksetin ile ilişkili en yaygın görülen yan etkiler, baş ağrısı, karın ağrısı¹ ve iştah azalması olup, hastaların sırasıyla %19, %18 ve %16'sında bildirilmiş, ancak nadiren ilacın kesilmesine yol açmıştır (tedaviyi yarıda bırakma oranları baş ağrısı için %0.1, karın ağrısı için %0.2 ve iştah azalması için %0.0'dır). Karın ağrısı ve iştah azalması genellikle geçicidir.

İştah azalması nedeniyle, bazı hastalar tedavinin erken dönemlerinde kilo kaybetmişler (ortalama 0.5 kg) ve etkiler en çok yüksek dozlarda görülmüştür. Başlangıçtaki kilo kaybı sonrasında, atomoksetin ile uzun süre tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında tedavi sırasında bir artış olmuştur. İki yıllık tedavi sonrasındaki büyüme oranları (ağırlık ve boy) normale yakındır (bkz. bölüm 4.4).

Özellikle tedavinin ilk ayında olmak üzere, hastaların yaklaşık %10-11'inde bulantı, kusma ve somnolans² görülebilir. Ancak bu epizodlar genellikle hafif ile orta şiddette olup geçicidir ve belirgin ölçüde tedaviyi yarıda bırakmaya neden olmamıştır (tedaviyi bırakma oranları ≤ %0.5).

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

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

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, 6 yaş ve üzerindeki çocuklar ve ergen hastalardaki klinik çalışmalarda bildirilen yan etkiler ve laboratuvar araştırmalarına ve 6 yaş ve üzerindeki çocuklar/ergenler ve yetişkinlere ait pazarlama sonrası spontan raporlara dayanmaktadır.

Bu bölümde verilen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve tahmini sıklık olarak verilmiştir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), Pazarlama sonrası spontan vaka raporları (bilinmiyor - eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: İştah azalması
Yaygın: Anoreksi (iştah kaybı)

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: İrritabilite, duygudurum dalgalanmaları, uykusuzluk³
Yaygın olmayan: İntiharla ilişkili olaylar, agresyon, hostilite, emosyonel labilite^{**}, sabah erken uyanma
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları^{*}: Psikoz (halüsinasyonlar dahil)^{**}, ajitasyon^{**}, depresyon ve depresif ruh hali^{**}, anksiyete, tikler^{**}

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı, somnolans²
Yaygın: Sersemlik
Yaygın olmayan: Senkop, tremor, migren
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları^{*}: Nöbet^{***}, parestezi, hipoestezi^{**}

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Midriyazis

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, sinüs taşikardisi
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları^{*}: QT aralığı uzaması^{***}

Vasküler bozukluklar

Pazarlama sonrası spontan vaka raporları^{*}: Raynaud fenomeni

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Karın ağrısı¹, kusma, bulantı
Yaygın: Kabızlık, dispepsi

Hepato-bilier bozukluklar

Pazarlama sonrası spontan vaka raporları^{*}: Anormal/artmış karaciğer fonksiyon testleri, sarılık, hepatit, karaciğer hasarı, akut karaciğer yetmezliği, artmış kan bilirubini^{**}

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Dermatit, döküntü
Yaygın olmayan: Prurit, hiperhidroz, alerjik reaksiyonlar

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Pazarlama sonrası spontan vaka raporları^{*}: Üriner tutukluk, üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Pazarlama sonrası spontan vaka raporları * : Priapizm, erkeklerde genital ağrı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, letarji
Yaygın olmayan: Asteni

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Kan basıncında artış⁴, kalp atım hızında artış⁴
Yaygın: Kilo kaybı,

¹ Üst karın ağrısı, mide, karın ve epigastrik rahatsızlıklar da dahil.

² Sedasyon da dahil.

³ Başlangıç ve orta dönem uykusuzluk dahil.

⁴ Ölçülen vital bulgulara dayalı kalp atım hızı ve kan basıncı verileri

* Bu raporlar spontan olay raporlarından elde edilmiştir ve sıklıkları kesin olarak belirlenmemiştir.

** Bkz. bölüm 4.4

*** Bkz. bölüm 4.4 ve 4.5

CYP2D6'yi yavaş metabolize edenler:

Aşağıdaki advers etkiler, CYP2D6'yi yavaş metabolize eden hastaların en az %2'sinde ve hızlı metabolize edenlerle kıyaslandığında yavaş metabolize edenlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüştür (advers etkilerin görülme sıklıkları yavaş metabolize ve hızlı metabolize edenlerde sırası ile belirtilmiştir): iştah azalması (%24.1, %17.0); kombine uykusuzluk (uykusuzluk, başlangıç ve orta dönem uykusuzluk dahil %14.9, %9.7); kombine depresyon (depresyon, majör depresyon, depresif semptom, deprese ruh hali ve disfori dahil %6.5, %4.1); kilo azalması (%7.3, %4.4); kabızlık (%6.8, %4.3); tremor (%4.5, %0.9); sedasyon (%3.9, %2.1); ekskoryasyon (%3.9, %1.7); enürez (%3.0, %1.2); konjonktivit (%2.5, %1.2); senkop (%2.5, %0.7); sabahları erken uyanma (%2.3, %0.8); midriyazis (%2.0, %0.6). Aşağıda belirtilen advers etkiler yukarıda belirtilen kriterlere uymamıştır ancak kayda değerdir; genel anksiyete bozukluğu (yavaş metabolize edenlerde %0.8 ve hızlı metabolize edenlerde %0.1). Ayrıca, 10 haftaya kadar süren çalışmalarda kilo kaybı yavaş metabolize edenlerde daha fazla görülmüştür (ortalama olarak hızlı metabolize edenlerde 0.6 kg ve yavaş metabolize edenlerde 1.1 kg).

Yetişkinler:

Yetişkinlerde, atomoksetin tedavisi ile birlikte en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal etkiler ve uykusuzluktur. Yetişkinlerdeki plasebo kontrollü akut çalışmalarda atomoksetin olgularının %11.3'ü (61/541) ve plasebo olgularının %3.0'ı (12/405) advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. STRATTERA ile tedavi edilen hastalar arasında 1'den fazla hasta tarafından çalışmayı bırakma nedeni olarak bildirilen olaylar uykusuzluk (%0.9, N=5); bulantı (%0.9, N=5); göğüs ağrısı (%0.6, N=3); yorgunluk (%0.6, N=3); anksiyete (%0.4, N=2); erektil disfonksiyon (%0.4, N=2); duygudurum dalgalanmaları (%0.4, N=2); sinirlilik (%0.4, N=2); palpasyonlar (%0.4, N=2) ve üriner retansiyondur. (%0.4, N=2). Üriner retansiyon veya üriner tutukluk şikayetleri, potansiyel olarak atomoksetin ile ilişkili görülmelidir. Akut veya uzun süreli tedavi sırasında ciddi bir güvenilirlik sorunu gözlenmemiştir.

Nöbetler

STRATTERA, nöbet hastalığı olan yetişkin hastalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir çünkü bu hastalar, ürünün pazarlama öncesi testleri sırasında klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Klinik geliştirme programında, yetişkin hastaların %0.1'inde (1/748) nöbetler bildirilmiştir. Bu

klirik çalışmalarda, yavaş metabolize edenlerde nöbet bildirilmezken (0/43), yaygın metabolize edenlerde %0.1 (1/705) oranında bildirilmiştir.

Yetişkinlerdeki plasebo kontrollü akut çalışmalarda yaygın olarak gözlenen advers reaksiyonlar: STRATTERA kullanımı ile ilişkili yaygın gözlenen (%2 ya da daha yüksek insidansta) ve plasebo uygulanan hastalardakine eşdeğer insidansta gözlenmeyen (STRATTERA insidansı, plasebodan yüksek) advers reaksiyonlar, aşağıda listelenmiştir. STRATTERA ile tedavi edilen hastalarda en yaygın gözlenen advers reaksiyonlar (%5 ya da daha yüksek insidansta ve plasebo hastalarına göre en az iki kat insidansta): kabızlık, ağız kuruluğu, bulantı, yorgunluk, iştahta azalma, uykusuzluk, erektil disfonksiyon, idrar yaparken duraksama ve/veya idrar yapamama ve/veya disüri, dismenore ve sıcak basması olmuştur.

Erkeklerde ve kadınlarda cinsel disfonksiyon

Atomoksetinin bazı hastalarda cinsel fonksiyonu olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Cinsel istek, cinsel performans ve cinsel tatminde meydana gelen değişimler birçok klinik çalışmada iyi şekilde değerlendirilmemiştir, çünkü bu konular özel ilgi gerektirir ve hastalar ile hekimler bu konularda konuşmaya istekli olmayabilir. Buna göre, ürün bilgisinde belirtilen istenmeyen cinsel deneyim ve performans insidansı tahminleri, gerçek insidansı olduğundan az gösteriyor olabilir. Yukarıda reme sistemi ile ilgili belirtilen veriler, plasebo kontrollü çalışmalarda STRATTERA alan yetişkin hastaların en az %2'si tarafından bildirilen cinsel yan etkilerin insidansını göstermektedir.

STRATTERA tedavisine bağlı cinsel fonksiyon bozukluğunu inceleyen uygun ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. STRATTERA kullanımı ile ilişkili cinsel fonksiyon bozukluğunun kesin riskini bilmek zordur, ancak hekimler bu olası yan etkileri rutin şekilde soruşturmalıdır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, yetişkinlerdeki klinik çalışmalarda bildirilen yan etki ve laboratuvar araştırmalarına ve 6 yaş ve üzerindeki çocuklar/ergenler ve yetişkinlere ait pazarlama sonrası spontan raporlara dayanmaktadır.

Bu bölümde verilen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve tahmini sıklık olarak verilmiştir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), Pazarlama sonrası spontan vaka raporları (bilinmiyor - eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: İştah azalması

Psikiyatrik bozukluklar

Çok yaygın: Uykusuzluk²
Yaygın: Libido azalması, uyku bozukluğu
Yaygın olmayan: Sabah erken uyanma
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları*: İntiharla ilişkili olaylar, agresyon, hostilite, emosyonel labilite**, psikoz (halüsinasyonlar dahil)
, ajitasyon, depresyon, depresif ruh hali**, anksiyete, tikler**

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik, sinüs baş ağrısı, parastezi, tremor, somnolans
Yaygın olmayan: Senkop, migren
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları*: Nöbet***, hipoestezi**, duygusal bozukluk,

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Palpitasyonlar, taşikardi
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları*: QT aralığı uzaması***

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Sıcak basmaları
Yaygın olmayan: Periferik soğukluk
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları*: Reynaud fenomeni

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı
Yaygın: Karın ağrısı¹, konstipasyon, dispepsi, flatulans
Yaygın olmayan: Kusma

Hepato-bilier bozukluklar

Pazarlama sonrası spontan vaka raporları*: Anormal/artmış karaciğer fonksiyon testleri, sarılık, hepatit**, karaciğer hasarı, akut karaciğer yetmezliği, artmış kan bilirubini**

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Dermatit, hiperhidroz, döküntü
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Disüri, üriner tutukluk, üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Dismenore, ejakülasyon gecikmesi, ejakülasyon bozukluğu, erektil disfonksiyon, menstrüasyon düzensizliği, anormal orgazm, prostatit, erkeklerde genital ağrı
Yaygın olmayan: Ejakülasyon kaybı
Pazarlama sonrası spontan vaka raporları*: Priapizm

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, letarji, üşüme
Yaygın olmayan: Beklenmeyen terapötik cevap, gergin hissetme

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın:

Kan basıncında artış³, kalp atım hızında artış³

Yaygın:

Kilo kaybı

¹ Üst karın ağrısı, mide, karın ve epigastrik rahatsızlıklar da dahil.

² Başlangıç ve orta dönem uykusuzluk dahil.

³ Ölçülen vital bulgulara dayalı kalp atım hızı ve kan basıncı verileri

* Bu raporlar spontan olay raporlarından elde edilmiştir ve sıklıkları kesin olarak belirlenememiştir.

** Bkz. bölüm 4.4

** Bkz. bölüm 4.4 ve 4.5

Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomlar:

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

Atomoksetinin doz aşımı ile ilgili klinik çalışma deneyimi sınırlıdır. Klinik çalışmalarda ölümcül doz aşımı görülmemiştir.

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif NA reuptake inhibitörleri

ATC kodu: N06BA09

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

daha düşük konsantrasyonlarda ve kararlı durumdaki yavaş metabolize edenlerde ana ilaçla benzer konsantrasyonlarda bulunur.

Atomoksetin, bir psikostimulan ve amfetamin türevi değildir. Erişkinlerde, atomoksetin ve plasebonun etkilerinin karşılaştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kötüye kullanım potansiyeli çalışmasında atomoksetin, stimulan veya öfori oluşturuca özellikler içerdiğini düşündürecek bir yanıt şekli ile ilişkili bulunmamıştır.

6 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenler:

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

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

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

Yetişkinler:

536 yetişkin DEHB hastası 10 hafta süren, 2 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmaya katılmıştır. Hastalar, verdikleri yanıtı göre günlük 60 ile 120 mg aralığında titre edilmiş günde iki kez STRATTERA almışlardır. Her iki çalışmada ortalama nihai STRATTERA dozu günde yaklaşık 95 mg olmuştur. Her iki çalışmada, DEHB semptomları CAARS ölçeğinden elde edilen DEHB semptom puanlarına göre ölçüldüğünde STRATTERA ile istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

takiben atomoksetinin mutlak biyoyararlanımı, ilk geçiş metabolizmasındaki küçük bireysel farklılıklara bağlı olarak %63 ile %94 arasında değişmiştir.

STRATTERA aç ya da tok karnına uygulanabilir. Yetişkinlerde standart yağ oranı yüksek bir öğün ile birlikte STRATTERA uygulanması atomoksetinin oral emilim düzeyini (EAA) etkilememiş, ancak emilme hızını düşürerek, %37 daha düşük C_{maks} değerine neden olmuş ve T_{maks} süresini 3 saat geciktirmiştir. Çocuk ve ergenlerdeki klinik çalışmalarda, STRATTERA'nın yiyeceklerle birlikte uygulanması %9'luk daha düşük bir C_{maks} değerine yol açmıştır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Atomoksetin, başlıca sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimatik yolağı üzerinden biyotransformasyona uğrar. Beyaz ırkın yaklaşık %7'sinin oluşturduğu, bu yolağın aktivitesi azalmış kişilerde (yavaş metabolize edenler) normal aktiviteye sahip kişilere (hızlı metabolize edenler) kıyasla daha yüksek atomoksetin plazma konsantrasyonları görülür. Yavaş metabolize edenler için, hızlı metabolize edenlere kıyasla atomoksetin EAA değeri yaklaşık 10 kat ve $C_{ss,maks}$ değeri yaklaşık 5 kat daha yüksektir. 4-hidroksiatomoksetin olarak oluşan majör oksidatif metabolit hızlıca glukuronidasyona uğrar. 4-hidroksiatomoksetin atomoksetine eşdeğer potense sahiptir ancak plazmada daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Her ne kadar 4-hidroksiatomoksetin esasen CYP2D6 tarafından oluşsa da, CYP2D6 aktivitesinden yoksun kişilerde 4-hidroksiatomoksetin diğer çeşitli sitokrom P450 enzimleri tarafından daha düşük bir hızda oluşturulur. Atomoksetin, terapötik dozlarda CYP2D6'yı inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

Sitokrom P450 Enzimleri:

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

Eliminasyon:

Atomoksetinin oral uygulamadan sonra ortalama eliminasyon yarılanma ömrü hızlı metabolize edenlerde 3.6 saat ve yavaş metabolize edenlerde 21 saattir. Atomoksetin esasen 4-hidroksiatomoksetin-O-glukuronat şeklinde çoğunlukla idrarla (dozun %80'inden daha fazlası) ve daha az oranda feçesle (dozun %17'sinden daha azı) atılır. STRATTERA dozunun sadece küçük bir kısmı (dozun %3'ünden daha azı) değişmemiş atomoksetin olarak atılır, bu uzatılmış biyotransformasyonu göstermektedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Atomoksetinin farmakokinetiği çalışılan bir çok dozda hızlı ve yavaş metabolize edenlerde lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği atomoksetin klerensinde azalmaya neden olur. CYP2D6'sı hızlı metabolize edici olan aynı genotipteki sağlıklı kişilere kıyasla ana ilaç maruziyeti orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda 2 kat ve ağır karaciğer yetmezliği olanlarda 4 kat daha fazla ve yarılanma

ömürü daha uzundur. Orta derecede veya ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B ve C) olan hastalarda başlangıç ve hedef dozlar ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan prelinik veriler, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Klinik olmayan çalışmalarda kullanılan hayvanların maksimum tolere ettiği dozlar, CYP2D6 yavaş metabolize eden hastalarda maksimum tavsiye edilen günlük dozlardakine benzer veya biraz daha yüksek atomoksetin maruziyetine (türler arasındaki metabolik değişikliklerle kombine edildiğinde ve ilacın klinik cevabı ile zorunlu kıldığı doz sınırlamalarına bağlı olarak) yol açar.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

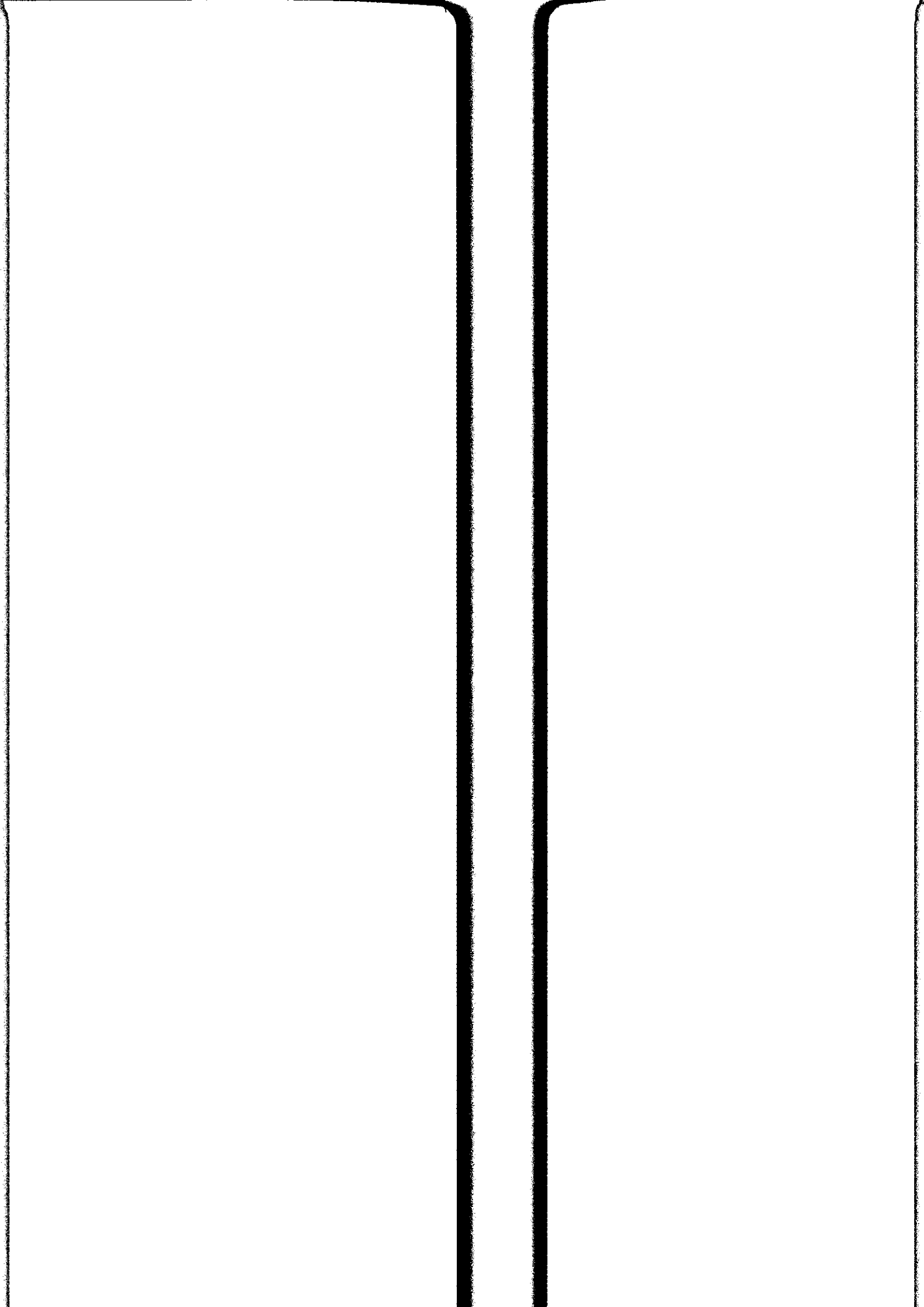
Prejelatinize nişasta (mısır)

Dimetikon

Kapsül kılıfı

Sodyum lauril sülfat

Jelatin



Kapsül kılıfı kapağı renklendiricisi:

FD&C Mavi 2 (indigo karmin) E132

Titanyum dioksit E171

Kapsül kılıfı gövdesi renklendiricileri:

Sarı demir oksit E172

Siyah gıda mürekkebi SW-9008 (Şellak ve Siyah Demir Oksit E172) veya Siyah gıda mürekkebi SW-9010 (Şellak ve Siyah Demir Oksit E172 içeren)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum kapak folyosuyla kapatılmış polivinil klorür (PVC)/polietilen (PE)/ poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) blister ambalajlarda 28 kapsül.

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi

Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No:4 Kat:3

34662 Altunizade – İSTANBUL

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

123/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06 Aralık 2007

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Kapsül kılıfı kapağı renklendiricisi:
FD&C Mavi 2 (indigo karmin) E132
Titanyum dioksit E171

Kapsül kılıfı gövdesi renklendiricileri:
Sarı demir oksit E172
Siyah gıda mürekkebi SW-9008 (Şellak ve Siyah Demir Oksit E172) veya Siyah gıda mürekkebi SW-9010 (Şellak ve Siyah Demir Oksit E172 içeren)

6.2 Geçimsizlikler
Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Alüminyum kapak folyosuyla kapatılmış polivinil klorür (PVC)/polietilen (PE)/ poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) blister ambalajlarda 28 kapsül.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
STRATTERA kapsüller açılmamalıdır. Atomoksetin gözde tahriş edicidir. Eğer kapsül içeriği gözle temas ederse, etkilenen göz derhal su ile yıkanmalı ve tıbbi yardım alınmalıdır. Eller ve potansiyel olarak kontamine olmuş yüzeyler hemen yıkanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No:4 Kat:3
34662 Altunizade – İSTANBUL
Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

123/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06 Aralık 2007
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ