МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004636-150118
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Дисмаксин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дисмаксин

Международное непатентованное наименование: атомоксетин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула (10 мг) содержит:

Действующее вещество:

атомоксетина гидрохлорид – 11,430 мг, в пересчете на атомоксетин – 10,000 мг.

Вспомогательные вещества:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Оболочка капсулы:

крышечка: желатин, титана диоксид (Е171).

корпус: желатин, титана диоксид (Е171).

Одна капсула (18 мг) содержит:

Действующее вещество:

атомоксетина гидрохлорид – 20,574 мг, в пересчете на атомоксетин – 18,000 мг.

Вспомогательные вещества:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Оболочка капсулы:

крышечка: желатин, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172).

корпус: желатин, титана диоксид (Е171).

Одна капсула (25 мг) содержит:

Действующее вещество:

атомоксетина гидрохлорид – 28,575 мг, в пересчете на атомоксетин – 25,000 мг.

Вспомогательные вещества:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Оболочка капсулы:

крышечка: желатин, титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132).

корпус: желатин, титана диоксид (Е171).

Одна капсула (40 мг) содержит:

Действующее вещество:

атомоксетина гидрохлорид – 45,720 мг, в пересчете на атомоксетин – 40,000 мг.

Вспомогательные вещества:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Оболочка капсулы:

крышечка: желатин, титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132).

корпус: желатин, титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132).

Одна капсула (60 мг) содержит:

Действующее вещество:

атомоксетина гидрохлорид – 68,580 мг, в пересчете на атомоксетин – 60,000 мг.

Вспомогательные вещества:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Оболочка капсулы:

крышечка: желатин, титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132).

корпус: желатин, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е 172).

Состав чернил:

Глазурь шеллака (~45%) в этаноле, железа оксид черный (Е172), н-бутанол, вода очищенная, пропиленгликоль, этанол, изопропанол, аммония гидроксид 28 %.

Описание

Капсулы 10 мг:

Твердые желатиновые капсулы с белым корпусом с надписью «10 мг» и белой крышечкой. Размер капсул № 3.

Капсулы 18 мг:

Твердые желатиновые капсулы с белым корпусом с надписью «18 мг» и желтой крышечкой.

Размер капсул № 1.

Капсулы 25 мг:

Твердые желатиновые капсулы с белым корпусом с надписью «25 мг» и голубой крышечкой. Размер капсул № 4.

Капсулы 40 мг:

Твердые желатиновые капсулы с голубым корпусом с надписью «40 мг» и голубой крышечкой. Размер капсул № 3.

Капсулы 60 мг:

Твердые желатиновые капсулы с желтым корпусом с надписью «60 мг» и голубой крышечкой. Размер капсул № 3.

Содержимое капсул – белый или почти белый порошок или слегка уплотненные агломераты.

Фармакотерапевтическая группа: симпатомиметическое средство центрального действия.
Код АТХ: N06BA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Атомоксетин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина. Атомоксетин обладает минимальным сродством к адренорецепторам или к другим переносчикам или рецепторам нейротрансмиттеров.

Атомоксетин не относится к психостимуляторам и не является производным амфетамина. В клинических исследованиях при отмене препарата не отмечалось усиления симптомов заболевания или каких-либо нежелательных явлений, связанных с синдромом «отмены».

В исследовании продолжительности интервала QT/QTc у взрослых здоровых добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2D6, принимавших атомоксетин в дозе до 60 мг два раза в день, было показано, что при максимальной ожидаемой концентрации атомоксетина в крови влияние атомоксетина на продолжительность интервала QTc не носило существенных отличий от эффекта плацебо. Было отмечено небольшое удлинение интервала QTc при повышении концентрации атомоксетина в крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетика у детей и подростков схожа с фармакокинетикой у взрослых. Фармакокинетика атомоксетина у детей до 6 лет не изучалась.

Всасывание

Атомоксетин быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь, достигая максимальной концентрации в плазме крови примерно через 1 – 2 часа. Абсолютная биодоступность атомоксетина у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6 составляет 63%, и 94% у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. Фармакокинетические параметры атомоксетина не зависят от приема пищи.

Распределение

Атомоксетин хорошо распределяется в организме. Атомоксетин обладает высоким сродством к белкам плазмы, в первую очередь к альбумину.

Метаболизм

Атомоксетин преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2D6. У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 концентрация атомоксетина в плазме крови ниже, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6. Совместное применение атомоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6, таких как флуоксетин, пароксетин, хинидин, приводит к существенному повышению концентрации атомоксетина в плазме и требует коррекции доз. Основным окисленным метаболитом является 4-гидроксиатомоксетин, который быстро подвергается глюкуронированию. 4-гидроксиатомоксетин обладает такой же фармакологической активностью, как исходный препарат, но его концентрация в плазме крови значительно ниже.

Несмотря на то, что 4-гидроксиатомоксетин образуется главным образом посредством изофермента CYP2D6, у пациентов с низкой активностью данного фермента, указанный метаболит может образовываться при участии некоторых других ферментов цитохрома P450, но с более медленной скоростью. N-десметилатомоксетин образуется при участии изофермента CYP2C19 и других изоферментов цитохрома P450, но обладает существенно более низкой фармакологической активностью по сравнению с атомоксетином и циркулирует в плазме в более низкой концентрации (5% от концентрации атомоксетина у людей с нормальной активностью изофермента CYP2D6 и 45% от концентрации атомоксетина у людей с низкой активностью изофермента CYP2D6). Атомоксетин не обладает способностью к ингибированию или индукции изофермента CYP2D6.

Выведение

Средний период полувыведения атомоксетина после приема внутрь составляет 3,6 часа у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2D6 и 21 час у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. Период полувыведения 4-гидроксиатомоксетина и N-десметилатомоксетина у людей с нормальной активностью изофермента CYP2D6 схож и составляет от 6 до 8 часов, а у людей с низкой активностью изофермента CYP2D6 период

полувыведения N-десметилатомоксетина значительно более длителен – от 34 до 40 часов. Атомоксетин выводится в основном почками в виде 4-гидроксиатомоксетин-О-глюкуронида (более 80% дозы) и с калом (менее 17%). В неизменном виде выводится только небольшая часть дозы – менее 3%.

Показания к применению

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей 6 лет и старше, подростков и взрослых.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атомоксетину и другим веществам, входящим в состав препарата;
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел «Особые указания»);
- Закрытоугольная глаукома;
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (см. раздел «Особые указания»);
- Феохромоцитома (в том числе в анамнезе).

С осторожностью

У пациентов 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 смертью в семейном анамнезе, нарушением мозгового кровообращения, 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 только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

Не известно, выделяется ли атомоксетин с грудным молоком. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата кормящей женщине.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Препарат Дисмаксин может назначаться в виде однократной суточной дозы утром, независимо от приема пищи или во время еды. В случае возникновения нежелательных явлений при приеме препарата в виде однократной суточной дозы, пациентам можно рекомендовать прием препарата дважды в сутки, разделяя 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 примерно 1,2 мг/кг не ранее, чем через 3 дня. В случае отсутствия улучшения в состоянии пациента общая суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 1,8 мг/кг не ранее, чем через 2-4 недели после начала приема препарата.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг/сутки. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 1,8 мг/кг или 120 мг.

У детей и подростков с массой тела до 70 кг безопасность однократной и общей суточной дозы, превышающей 1,8 мг/кг, систематически не оценивалась.

Дети и подростки с массой тела более 70 кг и взрослые. Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 40 мг и увеличивается до терапевтической суточной дозы около 80 мг не ранее, чем через 3 дня. В случае отсутствия улучшения в состоянии пациента общая суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 120 мг не ранее, чем через 2-4 недели после начала приема препарата.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 80 мг/сутки.

Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 120 мг.

У детей и подростков с массой тела более 70 кг, а также у взрослых безопасность однократной дозы более 120 мг и общей суточной дозы более 150 мг систематически не оценивалась.

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с пациентами с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

Отмена препарата не требует постепенного снижения дозы.

Инструкция по применению капсул

Капсулы препарата Дисмаксин не предназначены для вскрытия. Атомоксетин вызывает раздражение глаз. В случае попадания содержимого капсулы в глаза следует немедленно промыть глаза водой и проконсультироваться с врачом. Руки и контактные поверхности необходимо промыть водой.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (Класс В по Чайлд-Пью) начальную и поддерживающую терапевтические дозы необходимо снизить до 50 % от обычной рекомендованной дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (Класс С по Чайлд-Пью) начальную и поддерживающую терапевтические дозы необходимо снизить до 25 % от обычной дозы.

Почечная недостаточность. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (терминальная стадия - ХПН), атомоксетин выводится из организма медленнее, чем у здоровых пациентов. Однако при коррекции дозы (в соответствии с массой тела (мг/кг)) различий не отмечалось. Поэтому, препарат Дисмаксин можно назначать пациентам с СДВГ с терминальной стадией ХПН или с меньшей степенью почечной недостаточности, используя обычный режим дозирования. Атомоксетин может вызывать гипертонию у пациентов с терминальной стадией ХПН.

Для пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 и/или принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP2D6, таких как флуоксетин, пароксетин, хинидин:

- для детей и подростков с массой тела менее 70 кг начальная доза составляет 0,5 мг/кг в сутки и может быть увеличена до 1,2 мг/кг в сутки при условии хорошей переносимости начальной дозы и при отсутствии улучшения состояния через 4 недели от начала лечения;
- для детей и подростков с массой тела более 70 кг начальная доза составляет 40 мг/кг в сутки и может быть увеличена до 80 мг/кг в сутки при условии хорошей переносимости начальной дозы и при отсутствии улучшения состояния через 4 недели от начала лечения.

Пациенты пожилого возраста, и дети до 6 лет. Безопасность и эффективность не оценивались.

Побочное действие

Дети и подростки

Головная боль, боль в животе[6] и снижение аппетита являются побочными явлениями, наиболее часто связанными с приемом атомоксетина (19 %, 18 % и 16 % соответственно) у детей, но они, как правило, не требуют отмены препарата. Боль в животе и снижение аппетита обычно носят временный характер.

У детей и подростков в начале терапии отмечалось отставание средних темпов прибавки массы тела и роста от возрастной нормы среди получавших атомоксетин в связи с пониженным аппетитом. В дальнейшем по истечении длительного периода времени показатели массы тела и роста у этих пациентов возвращались к средней возрастной норме, определенной с учетом антропометрических данных до начала лечения атомоксетином.

Тошнота, рвота и сонливость[1] могут появиться приблизительно у 10 % и 11 % пациентов соответственно, особенно в течение первого месяца лечения. Однако эти эпизоды были обычно легкой и средней степени выраженности, носили временный характер и не были причиной отмены лечения в значительном числе случаев (случаи отмены препарата составляют ≤0,5 %).

У детей и взрослых, получавших атомоксетин, наблюдалось повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение систолического и диастолического давления. Кроме того, у пациентов, получавших атомоксетин, отмечалась ортостатическая гипотензия (0,2 %) и обморок (0,8 %) вследствие его воздействия на симпатический тонус. Атомоксетин необходимо применять с осторожностью при любом состоянии, которое может привести к снижению артериального давления (АД).

Ниже представлены побочные действия и отклонения в лабораторных показателях у детей и подростков.

Нежелательные явления распределены по частоте возникновения побочных эффектов, развивающихся при приеме препарата и классифицированы согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 10%); часто (≥ 1%, < 10%); нечасто (≥ 0,1%, < 1%); редко (≥ 0,01%, < 0,1%); очень редко (< 0,01%, включая отдельные сообщения); частота не установлена – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение аппетита; часто - анорексия (потеря аппетита).

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - сонливость[1], головная боль; часто – головокружение; нечасто - обморок[2], тремор.

Нарушения психики: часто - колебания настроения, бессонница[3], депрессия[4]; нечасто - суицидальные мысли и поведение, агрессивное поведение, враждебность, эмоциональная неустойчивость.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - мидриаз; нечасто - конъюнктивит.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: очень часто - повышение артериального давления[5], увеличение частоты сердечных сокращений[5]; нечасто - ощущение сердцебиения, синусовая тахикардия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - боль в животе[6], тошнота, рвота; часто - запор, диспепсия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, зуд.

Общие расстройства: часто - утомляемость, снижение массы тела, раздражительность; нечасто – астения.

[1]Включает седацию.

[2]Включает вазовагальный обморок.

[3]Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.

[4]Включает большое депрессивное расстройство, депрессивные симптомы, депрессивное настроение и дисфорию.

[5]Данные основаны на измерениях частоты сердечных сокращений и артериального давления.

[6]Включает явления дискомфорта в животе, боль и дискомфорт в эпигастральных отделах живота, дискомфорт в области желудка.

Следующие побочные явления отмечались, по меньшей мере, у 2 % детей и подростков с низкой активностью изофермента CYP2D6 чаще, чем у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6: снижение массы тела (7,3 % и 4,4 % соответственно), запор (6,8 % и 4,3 % соответственно), бессонница (11 % и 6,1% соответственно), депрессия (6,5 % и 4,1 % соответственно), тремор (4,5 % и 0,9 % соответственно), беспокойный сон (2,8 % и 1,3 % 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), седация (3,9 % и 2,1 % соответственно).

Взрослые

У взрослых наиболее частые побочные явления во время приема атомоксетина наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и психики. Наиболее часто встречающиеся побочные явления (≥5 %): 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 побочные явления носили легкий или умеренный характер. Наиболее часто, как тяжелые, отмечались побочные явления: тошнота, бессонница, утомляемость, головная боль.

Жалобы на задержку мочеиспускания и затрудненное начало мочеиспускания потенциально могут быть связаны с приемом атомоксетина.

Ниже представлены побочные действия и отклонения в лабораторных показателях, отмеченные у взрослых пациентов.

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[4], тремор.

Нарушения психики: очень часто - бессонница[1]; часто - возбуждение, снижение либидо, нарушение сна[1]; нечасто - нарушение оргазма, беспокойство, суицидальные мысли и поведение, агрессивное поведение, враждебность, эмоциональная неустойчивость.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: очень часто - повышение артериального давления[2], увеличение частоты сердечных сокращений[2]; часто - ощущение сердцебиения, тахикардия, «приливы» (крови), покраснение кожи; нечасто - ощущение холода в нижних конечностях.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - сухость во рту, тошнота; часто - боль в животе[3], запор, диспепсия, метеоризм, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, гипергидроз; нечасто - зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы: нечасто - мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - дизурия, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания[5], учащенное мочеиспускание; нечасто - болезненный позыв на мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - дисменорея[6], нарушение эякуляции[7], эректильная дисфункция[7], простатит[7], боль в яичках[7]; нечасто - отсутствие эякуляции, нарушение менструального цикла[6].

Общие расстройства: часто - утомляемость, озноб, снижение массы тела, астения, тревога, раздражительность, жажда; нечасто - ощущение холода.

[1]Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.

[2]Данные основаны на измерениях частоты сердечных сокращений и артериального давления.

[3]Включает явления дискомфорта в животе, боль и дискомфорт в эпигастральных отделах живота, дискомфорт в области желудка.

[4]Включает седативный эффект.

[5]Включает уменьшение струи.

[6]Частота основана на данных пациентов женского пола.

[7]Частота основана на данных пациентов мужского пола.

Следующие побочные явления отмечались, по меньшей мере, у 2 % взрослых пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 чаще, чем у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6: нечеткость 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), холод в конечностях (3,0 % и 0,5 % соответственно).

Спонтанные (постмаркетинговые) сообщения

Нарушения со стороны сердца и сосудов: нечасто - удлинение интервала QT; редко - увеличение артериального давления; очень редко - периферические сосудистые реакции и/или синдром Рейно и риск обострения синдрома Рейно.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение концентрации билирубина у детей и подростков; редко - нарушение показателей функции печени, желтуха, гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность; повышение концентрации билирубина у взрослых.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - болезненная или продолжительная эрекция, боль в области наружных половых органов у мужчин, затруднение мочеиспускания у детей и подростков, задержка мочеиспускания у детей и подростков.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - мигрень, судорожные припадки у детей и подростков; очень редко - обморок, парестезия у детей и подростков, гипестезия, тики.

Нарушения психики: редко - депрессия и сниженное настроение, тревога; очень редко - нарушения восприятия, включая галлюцинации.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - аллергические реакции; очень редко - гипергидроз.

Общие расстройства: очень редко - летаргия.

Передозировка

Симптомы

Наиболее частыми симптомами при острой и хронической передозировке атомоксетином были симптомы со стороны пищеварительной системы, сонливость, головокружение, тремор и нарушение поведения. Также сообщалось об усилении гиперактивности и развитии возбуждения. Отмечались признаки и симптомы легкого или умеренного усиления активности симпатической нервной системы (такие как тахикардия, повышение АД, мидриаз, сухость во рту), также наблюдались 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 острой передозировки атомоксетином после приема в комбинации как минимум с одним другим препаратом.

Лечение

Рекомендуется обеспечить вентиляцию легких, проводить мониторинг сердечной деятельности

и основных показателей жизнедеятельности, а также симптоматическое и поддерживающее лечение. Может быть показано промывание желудка, если прошло не много времени после приема препарата. Может быть целесообразным применение активированного угля для ограничения всасывания. Так как атомоксетин имеет высокое сродство с белками плазмы, лечение передозировки путем диализа скорее будет нецелесообразным.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). Применение атомоксетина противопоказано с ИМАО (см. раздел «Противопоказания»).

Бета$_2$-адреномиметики. Атомоксетин должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих бета$_2$-адреномиметики, так как может усилиться их воздействие на сердечно-сосудистую систему. Следует контролировать ЧСС и АД.

У взрослых здоровых добровольцев влияние препарата сальбутамол в стандартной ингалируемой дозе 200 мкг на показатели гемодинамики было незначительным по сравнению с эффектом указанной дозы сальбутамола при внутривенном введении. Одновременное применение атомоксетина в дозе 80 мг/сут в течение 5 дней не приводило к усилению указанных эффектов сальбутамола. ЧСС после многократных ингаляций сальбутамола в дозе 800 мкг характеризовалась сходными значениями в условиях как монотерапии, так и в комбинации с атомоксетином.

Одновременное применение атомоксетина с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (нейролептики, антиаритмические препараты, моксифлоксацин, эритромицин, трициклические антидепрессанты, лития карбонат), а также с препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (тиазидные диуретики) и ингибиторами изофермента CYP2D6 повышает риск удлинения интервала QT.

Изоферменты цитохрома P450. Атомоксетин не вызывает клинически значимого подавления или индукции изоферментов цитохрома P450, включая изоферменты CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 и CYP2C9. У пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 его ингибиторы увеличивают равновесное содержание атомоксетина в плазме крови до значения, схожего с таковым у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. У пациентов, одновременно получающих препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6 (например, ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин, пароксетин), хинидин, тербинафин), может потребоваться корректировка дозы.

Метилфенидат. Сопутствующее применение метилфенидата с атомоксетином не усиливало влияние на сердечно-сосудистую систему сверх того, которое наблюдалось при применении одного метилфенидата.

Препараты, влияющие на артериальное давление. Из-за возможного воздействия на АД атомоксетин следует применять с осторожностью в сочетании с антигипертензивными, либо вазопрессорными средствами, а также другими препаратами, способными повышать АД. Следует проводить регулярный контроль АД.

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 (например, имипрамин, венлафаксин и миртазапин, а также псевдоэфедрин и фенилэфрин) должны с осторожностью назначаться вместе с атомоксетином из-за возможности усиления или ослабления его фармакологического эффекта.

Препараты с высоким сродством к белкам плазмы. Атомоксетин не влияет на связывание варфарина, ацетилсалициловой кислоты, фенитоина и диазепама с человеческим альбумином.

Лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности (трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, мефлохин, хлорохин, бупропион, трамадол). Необходимо проявлять осторожность при их одновременном применении. Кроме того, следует соблюдать осторожность при отмене сопутствующей терапии бензодиазепинами из-за риска возникновения судорог.

Особые указания

Симптомы СДВГ в виде нарушенного внимания и гиперактивности (выявленные более чем в одной социальной среде, например, и дома, и в школе) могут проявляться как недостаточность концентрации внимания, отвлекаемость, чрезмерная нетерпеливость, импульсивность, неорганизованность, неусидчивость и другие схожие нарушения поведения. Диагноз СДВГ должен соответствовать принятым диагностическим критериям.

Суицидальные мысли и поведение. На фоне приема препарата в клинических исследованиях у детей и подростков повышалась вероятность развития суицидальных мыслей. В ходе 12 клинических исследований у 2200 пациентов (включая 1357 пациентов, получавших атомоксетин и 851 пациента, получавших плацебо), из них в группе атомоксетина в 0,37% случаев было выявлено развитие суицидальных мыслей (5 из 1357 пациентов), в группе плацебо суицидальные мысли не были выявлены. В ходе данных клинических исследований сообщалось об одной суицидальной попытке, завершенных суицидов не было.

Все реакции наблюдались у детей в возрасте 12 лет в течение первого месяца от начала лечения. Неизвестно, сохраняется ли риск развития суицидальных мыслей в течение более

длительного периода лечения. В схожих исследованиях у взрослых пациентов увеличения риска развития суицидальных мыслей не наблюдалось.

Родители и близкие детей и подростков, которым проводится лечение препаратом Дисмаксин, должны тщательно отслеживать появление необычных изменений в поведении, ухудшение клинических проявлений, появление суицидальных мыслей, особенно в первые месяцы лечения, а также во время изменения (как увеличения, так и уменьшения) дозы препарата.

При применении препарата были отмечены следующие симптомы: тревога, возбуждение, панические атаки, бессонница, раздражительность, агрессивность, импульсивность, акатизия, гипомания, мания. Несмотря на то, что связи между возникновением этих симптомов и появлением суицидальных явлений не выявлено, есть предположение, что такие симптомы могут быть предвестниками развития суицидальных мыслей. В случае появления указанных симптомов может потребоваться изменение режима дозирования, включая возможную отмену препарата, особенно при их внезапном возникновении и значительной выраженности.

Родители и ухаживающие лица должны быть предупреждены о необходимости ежедневно отслеживать появление у пациентов возбуждения, раздражительности, необычных изменений в поведении и других симптомов, описанных выше, а также возникновении суицидальных мыслей и немедленно сообщать о таких симптомах лечащему врачу.

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

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). Атомоксетин не должен применяться в течение минимум 2-х недель после отмены ИМАО. Лечение ИМАО не должно начинаться в течение 2-х недель после отмены атомоксетина.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Атомоксетин может влиять на ЧСС и величину АД. Рекомендуется измерять ЧСС и АД до начала лечения и затем периодически повторять измерения во время лечения с целью выявления клинически значимого повышения указанных показателей. 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.), которые не характеризовались клинической значимостью. Тем не менее, данные клинических исследований СДВГ указывают на то, что у некоторых пациентов (около 5-10 % детей и взрослых) отмечаются клинически значимые изменения ЧСС (на 20 уд/мин и более) и АД (на 15-20 мм рт.ст. и более). Атомоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующей патологией, такой как артериальная гипертензия, тахикардия, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения, при которых состояние пациента может ухудшиться в случае повышения АД

или ЧСС. Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. 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 наследственной отягощенностью по удлинению интервала QT. 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.

Нарушение функции печени или почек. Очень редко сообщалось о спонтанных наблюдениях 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. Приём атомоксетина следует прекратить и не возобновлять у пациентов с желтухой или лабораторными признаками поражения печени.

В клинических исследованиях у взрослых пациентов с СДВГ, принимающих атомоксетин, количество случаев задержки мочеиспускания было выше в сравнении с группой плацебо. Жалобы на задержку мочеиспускания потенциально могут расцениваться как результат применения атомоксетина.

Судорожные припадки. 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.

Применение у детей. Недостаточно данных о безопасности и эффективности применения атомоксетина у детей до 6 лет.

Эффективность лечения атомоксетином более 18 месяцев и безопасность лечения им более 2 лет систематически не оценивались.

Применение у пожилых. Безопасность и эффективность атомоксетина у пожилых пациентов не изучались.

Агрессивное поведение или враждебность. Агрессивное поведение или враждебность часто наблюдаются у пациентов с СДВГ. Однозначных данных, свидетельствующих о том, что атомоксетин может вызывать агрессивное поведение или враждебность не существует. Однако в ходе клинических исследований агрессивное поведение или враждебность наблюдались чаще у детей, подростков и взрослых, принимающих атомоксетин (без статистически достоверных различий по сравнению с группой плацебо). Пациенты, получающие лечение по поводу СДВГ, должны наблюдаться в отношении появления у них агрессивного поведения или враждебности.

Приапизм. В ходе постмаркетингового наблюдения у взрослых и у детей отмечались редкие случаи приапизма (стойкая болезненная или безболезненная эрекция, продолжительностью более 4 часов). В случаях подозрения на приапизм необходимо незамедлительно оказать медицинскую помощь.

Влияние на рост и массу тела. В целом рост и соответствующая ему прибавка массы тела детей, принимавших атомоксетин, происходили медленнее, чем в норме, в течение первых 9-12 месяцев от начала лечения. Антропометрические показатели (масса тела и рост) после двух лет лечения были близки к норме. Необходимо наблюдение за показателями роста у пациентов, принимающих атомоксетин.

Психотические или маниакальные эпизоды. У детей и подростков без анамнестических сведений о перенесенных психотических или маниакальных эпизодах атомоксетин при приеме в обычных дозах может вызывать развитие симптомов указанных состояний, включая 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. Подобные симптомы наблюдались приблизительно в 0,2 % случаев (у 4 пациентов из 1939 получавших атомоксетин на протяжении нескольких недель в обычных дозах) терапии атомоксетином по сравнению с отсутствием таких случаев среди 1056 пациентов, получавших плацебо, согласно результатам объединенного анализа множественных краткосрочных плацебо-контролируемых исследований.

Биполярное расстройство. В целом у пациентов, получающих терапию по поводу СДВГ с сопутствующим биполярным расстройством, следует обращать особое внимание на возможность индукции смешанных/маниакальных эпизодов под влиянием этой терапии. Определенно нельзя утверждать, могут ли симптомы, описанные выше, быть обусловлены такой индукцией. В связи с этим пациенты с имеющимися симптомами депрессии должны быть тщательным образом обследованы с целью выявления наличия или отсутствия риска развития биполярного расстройства до назначения терапии атомоксетином. Такое обследование должно включать в себя подробную историю заболевания, в том числе семейный анамнез суицидов, биполярного расстройства и депрессии.

Задержка мочеиспускания. У взрослых пациентов с СДВГ, принимавших участие в контролированных исследованиях, частота задержки мочеиспускания (1,7 %, 9/540) и затруднения мочеиспускания (5,6 %, 30/540) была выше у пациентов, принимавших атомоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0 %, 0/402; 0,5 %, 2/402, соответственно). Двое взрослых пациентов, принимавших атомоксетин, преждевременно выбыли из исследования по причине задержки мочи, тогда как среди получавших плацебо таких случаев отмечено не было. Жалобы на задержку мочи или затруднение мочеиспускания

следует рассматривать как потенциально связанные с приемом атомоксетина.

Особые популяции. 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 в популяции 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. Следующие симптомы были отмечены на фоне приема атомоксетина: тревога, ажитация, панические атаки, бессонница, раздражительность, импульсивность, акатизия, гипомания и мания.

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 к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием атомоксетина часто сопровождается возникновением усталости, сонливости и головокружения. Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или управлении другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 7 или 14 капсул в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПХТФЭ.

1 блистер по 7 капсул или 2 блистера по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска, 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Представитель компании



Т.А. Ващенко