МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001011- 010819
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СТРАТТЕРА®

Регистрационный номер: ЛС-001011

Торговое наименование препарата: Страттера®
Международное непатентованное наименование (МНН): Атомоксетин
Лекарственная форма: капсулы

Состав
Каждая капсула содержит:
Для дозировки 10 мг:
Содержимое капсулы:
Действующее вещество - атомоксетина гидрохлорид 11,43 мг, в пересчете на атомоксетин 10 мг.
Вспомогательные вещества - диметикон, крахмал прежелатинизированный.
Оболочка капсулы - титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, чернила черные.
Для дозировки 18 мг:
Содержимое капсулы:
Действующее вещество - атомоксетина гидрохлорид 20,57 мг, в пересчете на атомоксетин 18 мг.
Вспомогательные вещества - диметикон, крахмал прежелатинизированный.
Оболочка капсулы - титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, краситель железа оксид желтый, чернила черные.
Для дозировки 25 мг:
Содержимое капсулы:
Действующее вещество - атомоксетина гидрохлорид 28,57 мг, в пересчете на атомоксетин 25 мг.
Вспомогательные вещества - диметикон, крахмал прежелатинизированный.
Оболочка капсулы - титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, краситель индигокармин, чернила черные.
Для дозировки 40 мг:
Содержимое капсулы:
Действующее вещество - атомоксетина гидрохлорид 45,71 мг, в пересчете на атомоксетин 40 мг.
Вспомогательные вещества - диметикон, крахмал прежелатинизированный.
Оболочка капсулы - титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, краситель индигокармин, чернила черные.
Для дозировки 60 мг:
Содержимое капсулы:
Действующее вещество - атомоксетина гидрохлорид 68,56 мг, в пересчете на атомоксетин 60 мг.
Вспомогательные вещества - диметикон, крахмал прежелатинизированный.
Оболочка капсулы - титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, краситель железа оксид желтый, краситель индигокармин, чернила черные.

Описание

Капсулы 10 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 3; корпус белого цвета, крышечка белого цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена надпись «10 mg»; на крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «Lilly 3227». Содержимое капсул: порошок от белого до почти белого цвета.

Капсулы 18 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 3; корпус белого цвета, крышечка желтого цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена надпись «18 mg»; на крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «Lilly 3238». Содержимое капсул: порошок от белого до почти белого цвета.

Капсулы 25 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 3; корпус белого цвета, крышечка синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена надпись «25 mg»; на крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «Lilly 3228». Содержимое капсул: порошок от белого до почти белого цвета.

Капсулы 40 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 3; корпус синего цвета, крышечка синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена надпись «40 mg»; на крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «Lilly 3229». Содержимое капсул: порошок от белого до почти белого цвета.

Капсулы 60 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 2; корпус желтого цвета, крышечка синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена надпись «60 mg»; на крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «Lilly 3239». Содержимое капсул: порошок от белого до 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 сродством 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 равносилен атомоксетину в качестве ингибитора переносчика норадреналина, но в отличие от атомоксетина этот метаболит может оказывать некоторое ингибирующее действие и на переносчик 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 переносчик серотонина маловероятно. N-Десметилатомоксетин имеет значительно меньшую фармакологическую активность по сравнению с атомоксетином. 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 амфетамина. 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 3х месяцев открытого краткосрочного лечения с последующими 9 месяцами двойного-слепого, плацебо-контролируемого поддерживающего лечения). У детей и подростков во время длительного лечения следует проводить периодическую оценку пользы проводимой терапии.

Препарат Страттера® был эффективен как в виде однократной суточной дозы, так и в виде разделенной дозы, принимаемой утром и поздним днем/ранним вечером.

Взрослые пациенты

Эффективность краткосрочного лечения взрослых пациентов была установлена в шести рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от десяти до шестнадцати недель. В каждом из шести исследований атомоксетин статистически значимо превосходил плацебо в уменьшении выраженности признаков и симптомов СДВГ. Долгосрочная эффективность была подтверждена в 2 шестимесячных плацебо-контролируемых исследованиях.

В двух из шести исследований краткосрочного лечения участвовали пациенты с СДВГ и сопутствующим алкоголизмом или социальным тревожным расстройством. В обоих исследованиях наблюдалось облегчение симптомов СДВГ. При этом, в исследовании с сопутствующим злоупотреблением алкоголем различий между атомоксетином и плацебо в отношении поведения, касающегося употребления алкоголя, отмечено не было, а в исследовании с сопутствующей тревожностью, сопутствующее состояние тревожности на фоне лечения атомоксетином не ухудшилось.

Эффективность поддерживающей терапии у взрослых была продемонстрирована в исследовании с 24-недельным периодом первоначального активного лечения. Далее пациенты, у которых наблюдался клинически значимый ответ на первом этапе терапии, получали атомоксетин или плацебо в течение дополнительных 6 месяцев двойного слепого исследования. Поддержание клинически значимого ответа на терапию наблюдалось у 64,3% пациентов, получавших атомоксетин, по сравнению с 50,0%, получавшими плацебо.

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 (C_{max}) в плазме примерно через 1 – 2 часа. Абсолютная

биодоступность атомоксетина после приема внутрь варьирует от 63% до 94% в зависимости от индивидуальных особенностей пресистемного метаболизма. Фармакокинетические параметры атомоксетина не зависят от приема пищи.

Распределение

Атомоксетин хорошо распределяется в организме и обладает высоким сродством (98%) к белкам плазмы, в первую очередь к альбумину.

Метаболизм

Атомоксетин преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2D6. У людей с низкой активностью изофермента CYP2D6 концентрация атомоксетина в плазме выше, экспозиция (AUC) примерно в 10 раз больше, а C_{max} примерно в 5 раз больше, чем у людей с нормальной активностью изофермента CYP2D6. Основным окисленным метаболитом является 4-гидроксиатомоксетин, который быстро подвергается глюкуронированию. 4-гидроксиатомоксетин обладает такой же фармакологической активностью, что и исходный препарат, но его концентрация в плазме крови значительно ниже. Несмотря на то, что 4-гидроксиатомоксетин образуется главным образом посредством изофермента CYP2D6, у лиц с низкой активностью данного фермента указанный метаболит может образовываться при участии некоторых других изоферментов цитохрома P450, но с более медленной скоростью. Атомоксетин в терапевтических дозах не обладает способностью к ингибированию или индукции изофермента CYP2D6.

Изоферменты цитохрома P450

Атомоксетин не вызывает клинически значимого ингибирования или индукции изоферментов системы цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 и CYP2C9.

Выведение

Средний период полувыведения атомоксетина после приема внутрь составляет 3,6 часа у людей с нормальной активностью изофермента CYP2D6 и 21 час у людей с низкой активностью изофермента CYP2D6. Атомоксетин выводится в основном почками в виде 4-гидроксиатомоксетин-О-глюкуронида.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика атомоксетина линейна в диапазоне изученных доз как у людей с нормальной, так и с низкой активностью изофермента CYP2D6.

Особые группы пациентов

Печёночная недостаточность

У пациентов с печёночной недостаточностью и нормальной активностью изофермента CYP2D6 наблюдалось снижение клиренса и увеличение экспозиции атомоксетина (AUC увеличивалась в 2 раза при печеночной недостаточности средней степени и в 4 раза при печеночной недостаточности тяжелой степени), а также удлинение периода полувыведения, по сравнению со здоровыми добровольцами из группы контроля с такой же активностью изофермента CYP2D6. У пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью), начальные и целевые дозы атомоксетина следует скорректировать.

Почечная недостаточность

У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) средние значения концентрации атомоксетина в плазме крови были, как правило, выше средних значений концентрации у здоровых добровольцев, наблюдалось увеличение C_{max} (на 7% по сравнению со здоровыми добровольцами) и AUC (на ~65% по сравнению со здоровыми добровольцами). Однако после коррекции дозы на массу тела различия между двумя группами сводятся к минимуму. Фармакокинетика атомоксетина и его метаболитов у лиц с терминальной стадией ХПН не требует подбора дозы.

Показания к применению

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей 6 лет и старше, подростков и взрослых в составе комплексной терапии. Лечение должно быть начато специалистом по лечению СДВГ, таким как педиатр, детский/подростковый психиатр или психиатр. Диагноз СДВГ должен соответствовать принятым диагностическим критериям.

У взрослых наличие симптомов СДВГ, существовавших в детстве, должно быть подтверждено. Желательно подтверждение диагноза третьей стороной. Диагноз не может быть поставлен только при наличии одного или нескольких симптомов СДВГ. На основании клинического заключения, пациенты должны иметь СДВГ, как минимум, средней степени тяжести, которое проявляется функциональной недостаточностью средней степени и выше более чем в одной социальной среде (например, и дома, и на работе).

Дополнительная информация 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 мидриаза.
- 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 в период беременности и 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 Страттера® можно принимать вне зависимости от приема пищи.
Препарат Страттера® 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, 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 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 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.

<u>Дополнительная информация для безопасного применения препарата:</u>
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 проводится 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 отменять постепенно.

Рекомендуется назначать лечение препаратом Страттера® 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.

Инструкция по применению капсул:

Капсулы препарата Страттера® 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 поверхности, с которыми соприкасался препарат, необходимо промыть водой.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (Класс В по классификации Чайлд-Пью) начальную и поддерживающую терапевтическую дозу необходимо снизить до 50 % от обычной рекомендованной дозы. У больных с тяжелыми нарушениями функции печени (Класс С по классификации Чайлд-Пью) начальную и поддерживающую терапевтическую дозу 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 лиц (повышение AUC примерно на 65 %). Однако при подборе дозы на кг массы тела различий не отмечалось. Поэтому атомоксетин можно назначать больным СДВГ с почечной недостаточностью, включая терминальную стадию, используя обычный режим дозирования. Атомоксетин может обострять артериальную гипертензию у пациентов с терминальной стадией ХПН.

Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2D6 имеют в несколько раз более высокую экспозицию атомоксетина по сравнению с пациентами с нормальной активностью изофермента CYP2D6. Риск развития нежелательных реакций у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 выше, в связи с чем для этой группы пациентов может быть рассмотрена возможность назначения более низкой начальной дозы и более медленного повышения дозы.

Пациенты пожилого возраста

Применение атомоксетина у пациентов старше 65 лет систематически не оценивалось.

Дети до 6 лет

Эффективность и безопасность не изучались. Препарат Страттера® не рекомендуется детям до 6 лет.

Побочное действие

Дети и подростки

В плацебо-контролируемых исследованиях атомоксетина у детей чаще всего отмечались такие нежелательные реакции как головная боль, боль в животе[1] и снижение аппетита (19 %, 18 % и 16 % соответственно), однако они редко становились причиной отмены препарата (0,1 % из-за головной боли, 0,2 % - из-за боли в животе и 0,0% из-за снижения аппетита). Боль в животе и снижение аппетита обычно носят временный характер.

В клинических исследованиях СДВГ 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[2] могут появиться приблизительно у 10 - 11 % пациентов, 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%).

В плацебо-контролируемых исследованиях у детей и взрослых, получавших атомоксетин, отмечалось повышение ЧСС, повышение систолического и диастолического давления по сравнению с плацебо.

У пациентов, получавших атомоксетин, отмечалась ортостатическая гипотензия (0,2 %) и обморок (0,8 %) вследствие воздействия препарата на симпатический тонус. Атомоксетин необходимо применять с осторожностью при любом состоянии, которое может привести к снижению артериального давления.

Ниже представлены нежелательные реакции и отклонения в лабораторных показателях, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата у детей и подростков. В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥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.

Часто: анорексия (потеря аппетита).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, сонливость[2].

Часто: головокружение.

Нечасто: обморок, тремор, мигрень, парестезия, гипестезия, судороги.

Нарушения психики

Часто: раздражительность, колебания настроения, бессонница[3], возбуждение, тревожность, депрессия и подавленное настроение, тики.

Нечасто: суицидальные мысли и поведение, агрессивность, враждебность, эмоциональная неустойчивость, психоз (включая галлюцинации).

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: мидриаз.

Нечасто: нарушение четкости зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения, синусовая тахикардия, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: боль в животе[1], рвота, тошнота.

Часто: запор, диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение уровня билирубина в крови.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: дерматит, сыпь, зуд.
Нечасто: повышенное потоотделение, аллергические реакции.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Редко: затрудненное начало мочеиспускания, задержка мочи.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы
Редко: приапизм, боли в паху у мальчиков.
Общие расстройства
Часто: утомляемость, вялость, боль в груди.
Нечасто: астения.
Лабораторные и инструментальные данные
Очень часто: повышенное артериальное давление[4], увеличение ЧСС[4].
Часто: снижение массы тела.

[1]Включает боль в животе, дискомфорт в области желудка, дискомфорт в животе и в эпигастральных отделах.
[2]Включает седацию.
[3]Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.
[4]Данные 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, глубокую 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), экскориация (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 (≥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 исследованиях и при пострегистрационном применении препарата у взрослых. В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥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: бессонница[2]
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» (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 животе[1], 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 реакции[4], 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.
Лабораторные и инструментальные данные
Очень часто: повышенное артериальное давление[3], увеличение ЧСС[3].
Часто: снижение массы тела.

[1]Включает боль в животе, дискомфорт в области желудка, дискомфорт в животе и в эпигастральных отделах.
[2]Включает трудности засыпания, беспокойный сон и раннее пробуждение.
[3]Данные основаны на измерениях частоты сердечных сокращений и артериального давления.
[4]Включает 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 атомоксетином, были симптомы со стороны пищеварительной системы, сонливость, 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, мидриаз, 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 атомоксетином, когда он был принят в сочетании, по крайней мере, еще с одним другим препаратом.
Данные клинических исследований по передозировке атомоксетином 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 атомоксетином 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 дозировка. Если в процессе терапии атомоксетином назначен или отменен ингибитор CYP2D6, возможно потребуется 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 бета$_2$-адреномиметики)

Атомоксетин должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих сальбутамол (или другие бета$_2$-адреномиметики) через небулайзер или путем системного введения, так как может усилиться воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Данные относительно этого взаимодействия противоречивы. При системном применении (600 мкг в/в в течение 2 часов) в сочетании с атомоксетином (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 атомоксетином. При одновременном применении атомоксетина с сальбутамолом (или другими бета$_2$-адреномиментиками) 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, цизаприд), 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, трамадол.

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 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 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 атомоксетином. 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 атомоксетином 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 атомоксетином, 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 атомоксетином, 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 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 атомоксетином 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 (напр., сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, прием сопутствующих препаратов, которые повышают артериальное давление), следует обследовать на предмет неврологических симптомов при каждом посещении после начала лечения атомоксетином.
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. Приём 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 препаратом Страттера®, по сравнению с теми, кто принимал

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

Психотические или маниакальные эпизоды. У пациентов без анамнестических сведений о перенесенных психотических 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 исключить обострение ранее существовавших психотических симптомов или симптомов мании на фоне приема препарата Страттера®.

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 атомоксетином следует контролировать состояние пациентов в отношении возникновения или ухудшения симптомов тревожности, подавленного настроения и депрессии или тиков.

Другое терапевтическое применение

Применение препарата Страттера® 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

Препарат Страттера® 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 и механизмами
Прием 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.
Упаковка:
По 7 капсул в блистер из фольги алюминиевой/ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения
При температуре не выше 30 °С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности
3 года.
Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек
Отпускают по рецепту.

Название и адрес производителя
Произведено:
Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико
Lilly del Caribe, Inc., 12.6 km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico 00985
Лилли дель Карибе, Инк., 12.6 км 65-ой Инфантри Роуд Каролина, Пуэрто-Рико 00985
Упаковано:
Лилли С.А., Испания
Lilly S.A., Avda de la Industria, 30, Alcobendas, 28108 Madrid, Spain
Лилли С.А., Авда де ла Индустриа, 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания

Представительство в России/ Адрес для предъявления претензий
Представительство АО «Эли Лилли Восток С. А.»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10
тел.+7(495) 258 50 01
факс .+7(495) 258 50 05

Специалист по регистрации
Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.» Схабицкая М.С.