180

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
23.10.2024 № 2326
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16627/01/01
UA/16627/01/02
UA/16627/01/03
UA/16627/01/04
UA/16627/01/05

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МОНСЕТИН
(MONSETIN)

Склад: *діюча речовина:* атомоксетин у формі атомоксетину гідрохлориду;
1 капсула містить атомоксетину у формі атомоксетину гідрохлориду 10 мг, 18 мг, 25 мг, 40 мг або 60 мг;
допоміжні речовини: прежелатинізований крохмаль, капсула;
склад оболонки капсули:
10 мг: желатин, титану діоксид (Е 171);
18 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172);
25 мг, 40 мг, 60 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), FD&C синій №2 (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули.
Основні фізико-хімічні властивості:
капсули по 10 мг – білі непрозорі тверді желатинові коні-снап капсули, з написами чорного кольору "Р" на кришечці і "АТХ" над "10 mg" на корпусі. Капсули заповнені білим або білуватим порошком;
капсули по 18 мг – непрозорі тверді желатинові коні-снап капсули, з написами чорного кольору "Р" на золотистій кришечці і "АТХ" над "18 mg" на білому корпусі. Капсули заповнені білим або білуватим порошком;
капсули по 25 мг – непрозорі тверді желатинові коні-снап капсули, з написами чорного кольору "Р" на синій кришечці і "АТХ" над "25 mg" на білому корпусі. Капсули заповнені білим або білуватим порошком;
капсули по 40 мг – сині непрозорі тверді желатинові коні-снап капсули, з написами чорного кольору "Р" на кришечці і "АТХ" над "40 mg" на корпусі. Капсули заповнені білим або білуватим порошком;
капсули по 60 мг – непрозорі тверді желатинові коні-снап капсули, з написами чорного кольору "Р" на синій кришечці і "АТХ" над "60 mg" на золотистому корпусі. Капсули заповнені білим або білуватим порошком.

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Симпатоміметики центральної дії. Атомоксетин. Код АТХ N06BA09.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка.
Атомоксетин є високоселективним і потужним інгібітором пресинаптичного переносника норадреналіну, вірогідний механізму дії якого полягає в тому, що він має непрямий вплив на переносників серотоніну та дофаміну. Атомоксетин має мінімальну афінність з іншими норадренергічними рецепторами або з іншими переносниками, або рецепторами нейротрансмітерів. Атомоксетин має два головні окислювальні метаболіти – 4-

гідроксіатомоксетин та N-десметилатомоксетин. 4-гідроксіатомоксетин має однакову з атомоксетином ефективність як інгібітор переносника норадреналіну, але, на відміну від атомоксетину, цей метаболіт також має певну інгібіторну активність відносно переносника серотоніну. Однак будь-який вплив на цей переносник зазвичай є мінімальним, оскільки більша частина 4-гідроксіатомоксетину піддається подальшому метаболізму і тому циркулює у плазмі у значно нижчих концентраціях (1 % концентрації атомоксетину у пацієнтів, які є активними метаболізаторами, та 0,1 % концентрації атомоксетину у пацієнтів, які є повільними метаболізаторами). N-десметилатомоксетин має значно нижчу фармакологічну активність порівняно з атомоксетином. Він циркулює у плазмі крові у нижчих концентраціях у активних метаболізаторів, та у концентраціях, порівнянних з показниками вихідного лікарського засобу, у повільних метаболізаторів у стабільному стані.

Атомоксетин не є психостимулятором і не є похідним амфетаміну. У ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження адиктогенного потенціалу у дорослих із порівнянням ефектів атомоксетину та плацебо атомоксетин не був асоційований з моделлю реакції, що вказує на властивості стимулятора або ейфоріанта.

Клінічна ефективність та безпека.

Застосування дітям.

Препарат досліджувався у ході клінічних досліджень за участю понад 5000 дітей з діагнозом синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ). Ефективність атомоксетину у лікуванні СДУГ було встановлено у ході шести рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень тривалістю від шести до дев'яти тижнів. Ознаки та симптоми СДУГ оцінювалися шляхом порівняння середніх значень змін від початку до кінця лікування пацієнтів атомоксетином та плацебо. У ході кожного з шести досліджень здатність атомоксетину до зниження ознак та симптомів СДУГ була статистично більш значуща, ніж така у плацебо.

Крім того ефективність атомоксетину у підтриманні клінічної відповіді на лікування було продемонстровано під час однорічного плацебо-контрольованого дослідження за участю більш ніж 400 дітей, яке проводилося головним чином у Європі (приблизно 3 місяці відкритого гострого лікування з подальшими 9 місяцями подвійного сліпого плацебо-контрольованого підтримуючого лікування). Частка пацієнтів з рецидивами через 1 рік становила 18,7 % та 31,4 % (атомоксетин та плацебо відповідно). Після однорічного лікування атомоксетином пацієнти, які продовжували приймати атомоксетин протягом додаткових 6 місяців, були менш схильні до рецидиву або до часткового повернення симптомів порівняно з пацієнтами, які припинили активне лікування й перейшли на плацебо (2 % та 12 % відповідно). Для дітей слід здійснювати періодичну оцінку ефективності терапії під час довготривалого лікування.

Препарат атомоксетину був ефективним як при застосуванні 1 раз на день, так і при розподіленні дози на два прийоми вранці та після обіду/рано ввечері. Препарат, який застосовували один раз на день, продемонстрував статистично значуще зниження тяжкості симптомів СДУГ порівняно з плацебо, на думку вчителів та батьків.

Дослідження активного компаратора.

У ході рандомізованого подвійного засліпленого із моделлю паралельних груп дослідження за участю дітей та підлітків, тривалістю 6 тижнів, в якому досліджувалася відсутність впливу атомоксетину на стандартний компаратор метилфенідат з посиленим вивільненням, було виявлено, що компаратор частіше пов'язаний із більш сильною відповіддю, ніж атомоксетин. Відсоток пацієнтів, класифікованих, як такі, які мали відповідь на дію, становив 23,5% для плацебо; 44,6% для атомоксетина; 56,4% для метилфенідату. Результати як атомоксетина, так і компаратору перевищували такі для плацебо, а результати метилфенідату статистично перевищували такі для атомоксетина (p=0.016). В той же час із участі в дослідженні було виключено пацієнтів, у яких була відсутня відповідь на стимулювання.

Застосування дорослим.

Застосування препарату атомоксетину вивчалося у ході клінічних досліджень за участю понад 4800 дорослих пацієнтів, діагноз яких відповідав діагностичним критеріям DSM-IV стосовно СДУГ. Ефективність лікарського засобу атомоксетину для лікування СДУГ було встановлено

у ході шести рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень тривалістю від 10 до 16 тижнів. Ознаки та симптоми СДУГ оцінювалися шляхом порівняння середніх значень змін від початку до кінця лікування пацієнтів атомоксетином та плацебо. У ході кожного з шести досліджень здатність атомоксетину до зниження ознак та симптомів СДУГ була статистично більш значуща, ніж така у плацебо. У ході всіх шести досліджень впливу лікарського засобу, пацієнти, які отримували атомоксетин, мали статистично більш значуще покращення комплексного клінічного враження про тяжкість захворювання у кінцевій точці дослідження порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо, а також статистично більш значуще покращення функцій, пов'язаних із СДУГ, у ході трьох досліджень, в яких ці функції оцінювалися. У ході двох шестимісячних плацебо-контрольованих досліджень було підтверджено довготривалу ефективність атомоксетину, але її не було продемонстровано у ході третього дослідження. Під час аналізу клінічно значущих відповідей, отриманих у ході всіх шести досліджень та обох успішних довготривалих досліджень, що були проведені із використанням попередніх та ретроспективних даних, встановлено, що у пацієнтів, які отримували атомоксетин спостерігалися статистично більш значущі рівні клінічної відповіді, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

У ході двох досліджень за участю пацієнтів із СДУГ та супутнім алкоголізмом або розладом соціальної тривожності встановлено послаблення проявів симптомів СДУГ. У ході дослідження за участю пацієнтів, які зловживали алкоголем, не спостерігалося різниці щодо усунення алкогольної залежності при прийомі атомоксетину та плацебо. У ході дослідження за участю пацієнтів із розладом соціальної тривожності не спостерігалося прогресування проявів симптомів даного розладу під час терапії атомоксетином.

Ефективність атомоксетину у підтриманні клінічної відповіді на лікування було продемонстровано під час клінічного дослідження за участю пацієнтів, які отримали попередньо активну терапію протягом 24 тижнів, діагноз яких відповідає критеріям щодо клінічно значущої відповіді (як визначено за шкалою CAARS та шкалою CGI-S) та яких було рандомізовано для подвійного сліпого дослідження терапії атомоксетином або плацебо протягом подальших шести місяців. Серед пацієнтів, які отримували терапію атомоксетином, було більше осіб, у яких спостерігалася відповідність критеріям підтримання клінічно значущої відповіді наприкінці шести місяців, порівняно із такою у пацієнтів, які отримували плацебо (64,3 % та 50,0 % відповідно; p=0,001). Статистично значуща відповідь на лікування відзначалася у пацієнтів, які отримували лікування атомоксетином в порівнянні з плацебо, згідно з вимірюванням середніх показників симптомів СДУГ за шкалою показників якості життя у дорослих з СДУГ через 3-місячний інтервал (p=0,003) та 6-місячний інтервал (p=0,002).

Дослідження впливу на інтервал QT/QTc.

У ході дослідження впливу на інтервал QT/QTc за участю здорових добровольців із повільним метаболізмом CYP2D6 у осіб, які отримували разову денну дозу атомоксетину до 60 мг, було продемонстровано, що при найбільшій очікуваній концентрації атомоксетину його вплив на інтервал QTc статистично значуще не відрізнявся від такого у групі плацебо. Спостерігалося незначне збільшення інтервалу QTc із підвищенням концентрації атомоксетину.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні показники атомоксетину у дітей подібні до таких у дорослих. Фармакокінетика атомоксетину не оцінювалася у дітей віком до 6 років.

Абсорбція. Атомоксетин швидко й майже повністю абсорбується після перорального застосування, досягаючи середньої максимальної концентрації у плазмі (C_{max}) приблизно через 1-2 години після прийому дози. Абсолютна біодоступність атомоксетину після перорального застосування становила від 63 % до 94 %, залежно від розбіжностей між пацієнтами у помірному пресистемному метаболізмі. Атомоксетин можна застосовувати з їжею або без неї.

Розподіл. Атомоксетин широко розподіляється та активно (98 %) зв'язується з білками

плазми, насамперед з альбуміном.

Біотрансформація. Атомоксетин зазнає біотрансформації здебільшого через шлях цитохромного ферменту Р450 2D6 (CYP2D6). Пацієнти із повільним метаболізмом цитохромного ферменту Р450 2D6 (CYP2D6) становлять приблизно 7 % групи представників європеоїдної раси та мають вищу концентрацію атомоксетину у плазмі порівняно з такою у пацієнтів з нормальною активністю (активними метаболізаторами). У пацієнтів із повільним метаболізмом AUC атомоксетину приблизно у 10 разів більша, $C_{ss,max}$ приблизно у 5 разів більша, ніж у пацієнтів із активним метаболізмом. Основним окиснювальним метаболітом є 4-гідроксіатомоксетин, який швидко піддається глюкуронідації.

4-гідроксіатомоксетин має однакову з атомоксетином активність, але циркулює у плазмі у значно нижчих концентраціях. Хоча 4-гідроксіатомоксетин утворюється здебільшого CYP2D6, у осіб з недостатністю активності CYP2D6 4-гідроксіатомоксетин може утворюватися кількома іншими цитохромними ферментами Р450, але з нижчою швидкістю. Атомоксетин не інгібує і не індукує CYP2D6 у терапевтичних дозах.

Виведення. Середній період напіввиведення атомоксетину після перорального застосування становить 3,6 години у пацієнтів із активним метаболізмом і 21 годину у пацієнтів із повільним метаболізмом. Атомоксетин виводиться головним чином як 4-гідроксіатомоксетин-*О*-глюкуронід переважно з сечею.

Лінійність/не лінійність фармакокінетики. Фармакокінетика атомоксетину є лінійною у дослідженому діапазоні доз як у пацієнтів із активним метаболізмом, так і у пацієнтів із пасивним метаболізмом.

Особливі групи пацієнтів.

Ушкодження печінки призводить до зниження кліренсу атомоксетину, підвищення впливу атомоксетину (AUC збільшується вдвічі при помірному ушкодженні, у 4 рази – при тяжкому ушкодженні) та подовження періоду напіввиведення вихідного лікарського засобу порівняно з таким у здорових добровольців з однаковим генотипом активного метаболізатора CYP2D6. У пацієнтів з помірним або тяжким ушкодженням печінки (клас В та С за шкалою Чайлда-П'ю) початкові та цільові дози потребують коригування.

Середня концентрація атомоксетину у плазмі у пацієнтів з термінальною стадією ниркової хвороби (ТСНХ) в цілому була вищою за середній показник у здорових добровольців відповідно до підвищень значень C_{max} (різниця 7 %) та $AUC_{0-\infty}$ (різниця приблизно 65 %). Після поправки на масу тіла розбіжності між двома групами мінімізуються. Фармакокінетика атомоксетину та його метаболітів у пацієнтів з ТСНХ вказує, що потреби в коригуванні дози немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) у дітей віком від 6 років та дорослих, як частина комплексної програми лікування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до атомоксетину або до будь-якої з допоміжних речовин.

Атомоксетин не можна застосовувати у комбінації з інгібіторами моноамінооксидази (МАО).

Атомоксетин не слід застосовувати протягом принаймні 2 тижнів після припинення терапії із застосуванням інгібіторів МАО. Прийом інгібіторів МАО не можна розпочинати раніше ніж через два тижні після припинення прийому атомоксетину.

Атомоксетин не можна застосовувати пацієнтам з вузькокутовою глаукомою, оскільки під час клінічних досліджень дія атомоксетину була асоційована з підвищенням частоти випадків мідріазу.

Атомоксетин не можна застосовувати пацієнтам з тяжкими серцево-судинними захворюваннями або цереброваскулярними порушеннями. Тяжкі серцево-судинні захворювання можуть включати тяжку артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, оклюзивне пошкодження артерій, стенокардію, гемодинамічно значущу вроджену ваду серця, кардіоміопатії, інфаркт міокарда, потенційно загрозливі для життя аритмії і

каналопатії (розлади, спричинені порушенням функції іонних каналів). Тяжкі цереброваскулярні розлади можуть включати аневризму судин головного мозку або інсульт. Атомоксетин не можна застосовувати пацієнтам із феохромоцитомою або із феохромоцитомою в анамнезі.

Особливі заходи безпеки. Капсули атомоксетину слід ковтати цілими, їх не слід розкривати. Атомоксетин є речовиною, що подразнює очі. У випадку потрапляння вмісту капсули на слизову оболонку ока, слід негайно промити пошкоджене око водою та звернутися до лікаря. Руки та потенційно забруднені поверхні слід промити водою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Вплив інших лікарських засобів на атомоксетин.
Інгібітори МАО. Атомоксетин не слід застосовувати з інгібіторами МАО.
Інгібітори CYP2D6 (інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (наприклад флуоксетин, пароксетин), хінідин, тербінафін). У пацієнтів, які отримували вищезазначені лікарські засоби, вплив атомоксетину приблизно у 6-8 разів вищий, а $C_{ss,\ max}$ приблизно у 3-4 рази вищий, оскільки атомоксетин переважно метаболізується шляхом CYP2D6. Пацієнти, які приймають лікарські засоби інгібіторів CYP2D6, рекомендується більш повільне титрування та кінцеве зниження дозування атомоксетину. Якщо застосування інгібітору CYP2D6 призначається або відміняється після титрування відповідної дози атомоксетину, клінічну відповідь та толерантність до лікарського засобу у кожного пацієнта слід повторно оцінити для визначення потреби у коригуванні дози.
Рекомендується з обережністю комбінувати застосування атомоксетину з потужними інгібіторами цитохромних ферментів Р450, відмінними від CYP2D6, для пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2D6, оскільки ризик клінічно значущого підвищення впливу атомоксетину *in vivo* не досліджувався.
Сальбутамол та інші β2-агоністи. Атомоксетин слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують високу дозу сальбутамолу (або інших β2-агоністів) в аерозольній формі або шляхом системного введення, оскільки дія сальбутамолу на серцево-судинну систему може посилюватися.
У клінічних дослідженнях були отримані суперечливі дані стосовно їх взаємодії. Системне застосування Сальбутамолу (600 мкг внутрішньовенно протягом 2 годин) в комбінації з атомоксетином (60 мг 2 рази на день протягом 5 днів) викликає підвищення серцевих скорочень та артеріального тиску. Цей ефект найчастіше спостерігався після попереднього супутнього застосування сальбутамолу та атомоксетину, але параметри поверталися до вихідних значень наприкінці восьмої години після застосування. В той же час у ході іншого дослідження за участю здорових добровольців монголоїдної раси, які є активними метаболізаторами атомоксетину, вплив на артеріальний тиск та серцебиття стандартної інгаляційної дози сальбутамолу (200 мкг) не посилювався при короткостроковому супутньому застосуванні атомоксетина (80 мг 1 раз на день). Подібно до цього серцевий ритм після множинних інгаляцій сальбутамолу (800 мкг) не відрізнявся незважаючи на наявність або відсутність застосування атомоксетина.
Слід контролювати показники частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, та, якщо потрібно, коригувати дози атомоксетину або сальбутамолу (або інших β2-агоністів) у разі значного підвищення частоти серцевих скорочень та артеріального тиску при сумісному застосуванні вищевказаних лікарських засобів.
Існує ймовірність підвищеного ризику подовження інтервалу QT, якщо атомоксетин застосовують з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT (такими як нейролептики, антиаритмічні засоби класів IA та III, моксифлоксацин, еритроміцин, метадон, мефлохін, трициклічні антидепресанти, літій або цисаприд), лікарськими засобами, що спричиняють електролітний дисбаланс (такими як тіазидні діуретики), та лікарськими засобами, що інгібують CYP2D6.
Застосування атомоксетину пов'язано з потенційним ризиком виникнення епілептичних нападів. Слід з обережністю застосовувати атомоксетин з лікарськими засобами, що

знижують поріг нападу (такими як трициклічні антидепресанти або інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, нейролептики, фенотіазини або бутирофенон, мефлохін, хлорохін, бупропіон або трамадол). Крім того слід з обережністю припиняти супутню терапію бензодіазепінами через потенційну можливість розвитку епілептичних нападів, пов'язаних із синдромом відміни.

Антигіпертензивні лікарські засоби. Слід з обережністю застосовувати атомоксетин із антигіпертензивними лікарськими засобами. Через можливий вплив на артеріальний тиск атомоксетин може знижувати ефективність антигіпертензивних лікарських засобів/лікарських засобів, що застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії. Слід контролювати артеріальний тиск у пацієнта, та у разі значних змін показників тиску необхідно коригувати дози атомоксетину або антигіпертензивних лікарських засобів.

Вазопресорні лікарські засоби та лікарські засоби, що підвищують артеріальний тиск. Через можливий вплив на артеріальний тиск атомоксетин слід з обережністю застосовувати супутньо з вазопресорними лікарськими засобами та лікарськими засобами, що можуть підвищувати артеріальний тиск (такими як сальбутамол). Слід контролювати артеріальний тиск у пацієнта, та у разі значних змін показників тиску необхідно коригувати дози атомоксетину або вазопресорних лікарських засобів та лікарських засобів, що можуть підвищувати артеріальний тиск.

Лікарські засоби, що впливають на норадреналін. Слід виявляти обережність при супутньому застосуванні з атомоксетином у зв'язку з можливим додаванням або посиленням фармакологічних впливів лікарських засобів. Прикладами таких лікарських засобів є антидепресанти, такі як іміпрамін, венлафаксин та міртазапін, або протинабрякові засоби – псевдоефедрин або фенілефрин.

Лікарські засоби, що впливають на рівень pH шлунка. Лікарські засоби, що підвищують рівень pH шлунка (гідроксид магнію/гідроксид алюмінію, омепразол), не мали впливу на біодоступність атомоксетину.

Лікарські засоби, що мають високий рівень зв'язування з білками плазми. Проводилися *in vitro* дослідження медикаментозного витіснення для атомоксетину та інших лікарських засобів, що мають високий рівень зв'язування з білками у терапевтичних концентраціях. Варфарин, ацетилсаліцилова кислота, фенітоїн або діазепам не впливали на зв'язування атомоксетину з людським альбуміном. Подібним чином атомоксетин не впливав на зв'язування цих лікарських засобів з людським альбуміном.

Цитохромні ферменти Р450. Атомоксетин не спричиняв клінічно значущого інгібування або індукування цитохромних ферментів Р450, включаючи CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 та CYP2C9.

Особливості застосування.

Суїцидальна поведінка.

У пацієнтів під час терапії атомоксетином спостерігалася суїцидальна поведінка (спроби самогубства та суїцидальні думки). Під час подвійних сліпих клінічних досліджень суїцидальна поведінка відмічалася нечасто, але частіше у дітей, яким проводили терапію атомоксетином, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, у групі яких випадки не спостерігалися. Під час подвійних сліпих клінічних досліджень за участю дорослих частота суїцидальної поведінки як у пацієнтів, які отримували плацебо, так і у тих, які лікувались атомоксетином, була однакова. Пацієнти, які отримують терапію з приводу СДУГ, повинні перебувати під наглядом щодо виникнення або погіршення суїцидальної поведінки.

Раптова смерть та вже існуючі порушення серцевої діяльності.

Повідомлялося про випадки раптової смерті у пацієнтів із структурними вадами серця, яким проводили терапію атомоксетином у звичайних дозах. Незважаючи на те, що деякі серйозні структурні вади поодинці можуть підвищити ризик раптової смерті, атомоксетин слід застосовувати пацієнтам з відомими структурними серцевими вадами з обережністю та тільки після консультації з лікарем-кардіологом.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Атомоксетин може впливати на частоту серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск

(АТ). У більшості пацієнтів, що приймають атомоксетин, спостерігається помірне підвищення рівнів ЧСС (у середньому <10 уд/хв) та/або підвищення АТ (в середньому <5 мм рт.ст.).

Однак зведені дані контрольованих і неконтрольованих клінічних досліджень СДУГ показують, що приблизно 8-12 % дітей та підлітків і 6-10 % дорослих відчувають більш виражені зміни в ЧСС (20 ударів на хвилину і вище) та АТ (15-20 мм рт.ст. та вище). Аналіз даних цих клінічних досліджень показав, що приблизно у 15-26 % дітей та підлітків і 27-32 % дорослих спостерігались такі зміни в рівнях ЧСС та АТ у разі продовження терапії атомоксетином або відмічалося збільшення прогресування захворювання. Довгострокові стійкі зміни АТ можуть впливати на такі клінічні наслідки, як гіпертрофія міокарда. Отримані дані свідчать про те, що пацієнтам, які потребують застосування атомоксетину, перед початком лікування потрібно провести ретельний збір анамнезу та фізичний огляд щодо наявності хвороби серця, і якщо після первинного огляду передбачається наявність даного захворювання у пацієнта або його наявність в анамнезі, потрібен додатковій огляд лікарем-кардіологом.

Рекомендується регулярний контроль ЧСС та АТ з нотуванням результатів до початку лікування, під час лікування та після кожного корегування дози і надалі щонайменше один раз на 6 місяців для виявлення можливих клінічно значущих зростань вищезазначених показників. Для дітей рекомендується використовувати процентільний метод оцінки АТ. Для дорослих слід дотримуватись поточних керівництв контролю артеріальної гіпертензії.

Атомоксетин не слід призначати пацієнтам з тяжкими серцево-судинними захворюваннями або цереброваскулярними порушеннями. Атомоксетин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, стан основного захворювання яких може погіршитися за рахунок підвищених рівнів АТ та ЧСС, наприклад пацієнтам з артеріальною гіпертензією, тахікардією, серцево-судинними захворюваннями або цереброваскулярними порушеннями.

Пацієнтам, у яких під час прийому атомоксетину розвивалися симптоми, що свідчать про захворювання серця, такі як прискорене серцебиття, біль в животі через фізичне навантаження, безпричинна непритомність, задишка та інші, слід негайно звернутися до лікаря-кардіолога.

Атомоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з уродженим або набутим синдромом подовженого інтервалу QT або з подовженням інтервалу QT в сімейному анамнезі.

У зв'язку з наявністю повідомлень про випадки ортостатичної гіпотензії атомоксетин слід застосовувати з обережністю при будь-якому стані, при якому у пацієнта може розвинутися схильність до артеріальної гіпотензії, або при стані, асоційованому з різким підвищенням рівнів АТ або ЧСС.

Цереброваскулярні порушення.

Слід проводити контроль неврологічних ознак та симптомів у пацієнтів із додатковими факторами ризику розвитку цереброваскулярних порушень (таких, як серцево-судинне захворювання в анамнезі, супутня терапія засобами для підвищення артеріального тиску) при кожному візиті до лікаря після початку лікування атомоксетином.

Порушення з боку печінки.

Дуже рідко повідомлялося про випадки ушкодження печінки, що проявляється підвищенням рівня печінкових ферментів, білірубіну та розвитком жовтяниці. Також дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого ушкодження печінки, включаючи гостру печінкову недостатність. Застосування атомоксетину необхідно припинити пацієнтам з жовтяницею або лабораторно підтвердженим ураженням печінки, та не слід відновлювати.

Психотичні симптоми та манії.

Під час лікування із застосуванням звичайних доз можливе виникнення психотичних симптомів та маній, наприклад галюцинацій, марень, маній та збудження, у пацієнтів, які не мали їх в анамнезі. У випадку появи таких симптомів слід розглянути можливість наявності причинного зв'язку із атомоксетином та припинення терапії. Не виключена можливість загострення існуючих психотичних розладів та маній, що пов'язано з лікуванням атомоксетином.

Ідентифікаційний код 22900900

Агресивна поведінка, ворожість, емоціональна мінливість.

Ворожість (переважно агресія, протидія та гнів) частіше спостерігалася під час клінічних досліджень за участю дітей, які отримували лікування атомоксетином, порівняно з тими, хто отримували плацебо. Емоційна мінливість частіше спостерігалася під час клінічних досліджень за участю дітей, які отримували лікування атомоксетином, порівняно з тими, хто отримували плацебо. Пацієнти мають знаходитися під наглядом щодо виникнення або погіршення суїцидальної поведінки, ворожості та емоційної мінливості.

Можливі алергічні реакції.

У пацієнтів, які отримували атомоксетин, нечасто повідомлялося про виникнення алергічних реакцій, включаючи анафілактичні реакції, свербіж, ангіоневротичний набряк, кропив'янку.

Епілептичні напади.

Атомоксетин пов'язаний з потенційним ризиком епілептичних нападів. Атомоксетин з обережністю слід застосовувати пацієнтам з нападами в анамнезі. Припинення застосування атомоксетину є доцільним для будь-якого пацієнта, у якого розвивається напад або зростає частота нападів, коли не визначено іншої причини.

Ріст та розвиток.

Ріст та розвиток у дітей та підлітків слід контролювати під час лікування атомоксетином. За пацієнтами, які потребують довготривалої терапії, необхідно спостерігати, і може бути доцільним зниження дози або припинення терапії для пацієнтів, які не ростуть або належним чином не набирають ваги.

Клінічні дані не вказують на шкідливий вплив атомоксетину на пізнавальну здатність або статеве дозрівання, хоча дані довготривалих досліджень обмежені. Таким чином, за пацієнтами, які потребують довготривалої терапії, необхідне уважне спостереження.

Розвиток або погіршення коморбідних станів депресії, тривожності або тіку.

У ході контрольованих досліджень за участю дітей із СДУГ та коморбідним хронічним руховим тіком або синдромом Туретта пацієнти, які отримували лікування атомоксетином, не відчували погіршення тіку порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У ході контрольованих досліджень за участю дорослих із СДУГ та коморбідним великим депресивним розладом пацієнти, які отримували лікування атомоксетином, не відчували депресії порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо. У ході двох плацебо-контрольованих досліджень (одне за участю дітей та підлітків, інше-дорослих пацієнтів) за участю пацієнтів із СДУГ та коморбідного тривожного розладу пацієнти, які отримували лікування атомоксетином, не відчували погіршення тривожності порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо.

У постмаркетингових звітах рідко повідомлялося про тривожність та депресію або депресивний настрій та дуже рідко – про випадки тіку у пацієнтів, які одержують атомоксетин. Необхідно контролювати пацієнтів із СДУГ щодо виникнення або погіршення симптомів тривожності, пригнічення настрою та депресії або тіку.

Пацієнти,які отримують лікування від СДУГ, мають знаходитися під наглядом щодо виникнення або погіршення симптомів тривожності, погіршення настрою і депресії або тіку.

Застосування у дітей віком до 6 років.

Не слід застосовувати атомоксетин пацієнтом, віком до 6 років, оскільки ефективність та безпека лікарського засобу для цієї вікової групи не встановлені.

Інше терапевтичне застосування.

Атомоксетин не призначений для лікування випадків глибокої депресії та/або тривожності, оскільки результати клінічних досліджень, які проводилися за участю дорослих із цими станами, не виявляли жодного ефекту лікарського засобу порівняно з плацебо.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах у цілому не вказують на прямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний розвиток, пологи та постнатальний розвиток. Для атомоксетину клінічні дані щодо впливу на вагітність обмежені. Такі дані є недостатніми для того, щоб підтвердити або спростувати взаємозв'язок між прийомом атомоксетину та несприятливими наслідками під час вагітності та/або лактації. Атомоксетин не слід застосовувати під час

вагітності, якщо потенційна користь не виправдовує потенційного ризику для плода.
Годування груддю. Атомоксетин та/або його метаболіти проникали у молоко у щурів. Чи екскретується атомоксетин у грудне молоко людини, невідомо. Через брак даних слід уникати застосування атомоксетину під час годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Дані щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами обмежені. Атомоксетин виявляє незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. У пацієнтів дитячого та дорослого віку застосування атомоксетину було пов'язано з розвитком більшої стомлюваності, сонливості та запаморочення порівняно з плацебо. Пацієнтам рекомендується бути обережними при керуванні автомобілем та іншими механізмами, доки вони не пересвідчаться, що атомоксетин не впливає на їх увагу та працездатність.

Спосіб застосування та дози.
Терапію повинен призначати лікар, який має досвід лікування СДУГ, зокрема, дитячий/підлітковий психіатр або психіатр. Діагноз слід встановлювати згідно з діючими критеріями КДС (Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів) або основними принципами ICD.
Наявність у дорослих симптомів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), що існували в дитинстві, повинна бути підтверджена. Бажано мати підтвердження від третьої сторони, терапію лікарським засобом атомоксетин не слід розпочинати, якщо немає підтвердження наявності симптомів дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) у дитинстві. Діагноз не можна встановити тільки на основі наявності одного або більше симптомів СДУГ. На підставі клінічної оцінки у пацієнтів повинні бути присутні, як зазначено, принаймні симптоми СДУГ середньої тяжкості, щонайменше 2 або більше параметри функціональних порушень середньої тяжкості (наприклад соціальної, наукової та/або професійної діяльності), що впливають на різні аспекти життя людини.
Препарат призначений для перорального застосування.
Препарат можна застосовувати 1 раз на день вранці, з їжею або без неї. Пацієнтам, у яких застосування атомоксетину 1 раз на день не дає задовільного клінічного ефекту (переносимість [нудота або сонливість] або ефективність), можна рекомендувати застосування препарату 2 рази на день, вранці та після обіду або рано ввечері, із рівним розподілом добової дози.
Діти:
Дозування для дітей з масою тіла до 70 кг. Починати лікування з загальної добової дози приблизно 0,5 мг/кг маси тіла. Цю дозу слід приймати щонайменше протягом 7 днів до підвищення дози, залежно від клінічної реакції та переносимості. Рекомендована підтримуюча доза становить приблизно 1,2 мг/кг/день (залежно від маси пацієнта та наявних доз атомоксетину). Додаткового ефекту від доз, вищих за 1,2 мг/кг/день, не спостерігається. Безпека окремих доз понад 1,8 мг/кг/день та загальних денних доз понад 1,8 мг/кг систематично не оцінювалася. В деяких випадках доцільно продовжити лікування в зрілому віці.
Дозування для дітей з масою тіла понад 70 кг. Починати лікування слід з добової дози 40 мг. Цю дозу слід приймати щонайменше протягом 7 днів до підвищення дози, залежно від клінічної реакції та переносимості. Рекомендована підтримуюча добова доза становить 80 мг. Додаткового ефекту від доз, вищих за 80 мг, не спостерігається. Максимальна рекомендована добова доза становить 100 мг. Безпека окремих доз понад 120 мг та добових доз понад 150 мг систематично не оцінювалася.
Дозування для дорослих. Починати лікування слід із добової дози 40 мг. Цю дозу слід підтримувати щонайменше протягом 7 днів до підвищення дози, залежно від клінічної реакції та переносимості. Рекомендована підтримуюча добова доза становить від 80 мг до 100 мг. Максимальна рекомендована добова доза становить 100 мг. Безпека окремих доз

понад 120 мг та добових доз понад 150 мг систематично не оцінювалася.

Додаткова інформація для безпечного застосування цього препарату.

Вивчення стану пацієнтів до лікування. До призначення препарату слід ознайомитися з анамнезом та провести початкову оцінку серцево-судинного стану пацієнтів, включаючи контроль АТ та ЧСС.

Постійний контроль. Пацієнти повинні проходити регулярний контроль стану серцево-судинної системи, АТ та пульсу, результати якого повинні бути зареєстровані після кожної корекції дози і надалі не рідше одного разу на шість місяців. Для дітей рекомендується використовувати процентільний метод оцінки АТ. Для дорослих слід дотримуватись поточних керівництв контролю за артеріальною гіпертензією.

Відмова від лікування.

У програмі досліджень виражених симптомів абстиненції описано не було. У разі значних негативних ефектів застосування атомоксетину можна припинити негайно або шляхом поступового зменшення дози.

Лікування атомоксетином не повинно бути безстроковим. Слід виконати повторну оцінку щодо необхідності продовження лікування понад 1 рік, особливо якщо пацієнт досяг стабільної та задовільної відповіді.

Додаткова інформація для безпечного застосування цього препарату.

Програма комплексного лікування зазвичай містить психологічні, навчальні та соціальні заходи і спрямована на стабілізацію стану пацієнтів з поведінковим синдромом, що характеризується симптомами, до яких можуть належати хронічний тривалий недостатній обсяг уваги, схильність до відволікання, емоційна мінливість, імпульсивність, помірна або значна гіперактивність, незначні неврологічні ознаки та відхилення в електроенцефалограмі. Порушення здатності до навчання не обов'язкове.

Фармакологічне лікування показане не для всіх пацієнтів із цим синдромом, і рішення щодо застосування лікарського засобу повинно ґрунтуватися на дуже ретельній оцінці тяжкості симптомів у пацієнта та патології з урахуванням віку дитини та стійкості симптоматики.

Особливі групи.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) початкові та кінцеві дози слід знизити до 50 % звичної дози. Для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) початкова доза та кінцеві дози слід знизити до 25 % звичної дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності зазнавали вищого системного впливу атомоксетину, ніж здорові добровольці (підвищення приблизно на 65 %), але різниці не спостерігалося, якщо вплив коректувався з урахуванням дози у розрахунку на одиницю маси тіла. Таким чином, атомоксетин можна призначати пацієнтам з СДУГ з термінальною стадією ниркової недостатності або з нижчим ступенем ниркової недостатності із застосуванням звичного режиму дозування. Атомоксетин може загострювати артеріальну гіпертензію у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

Приблизно 7 % представників європеоїдної раси мають генотип, який відповідає нефункціональному ферментові CYP2D6 (так звані повільні метаболізатори CYP2D6). Пацієнти з цим генотипом зазнають у кілька разів вищого впливу атомоксетину порівняно з пацієнтами з функціональним ферментом. Таким чином, повільні метаболізатори більше піддаються ризикові негативних явищ. Для пацієнтів з генотипом, який відповідає повільним метаболізаторам, рекомендується нижча початкова доза та повільніше підвищення дози.

Пацієнти літнього віку. Застосування атомоксетину пацієнтам віком понад 65 років систематично не оцінювалось.

Діти віком до 6 років. Безпека та ефективність застосування атомоксетину дітям віком до 6 років не встановлені, тому препарат не слід застосовувати для лікування дітей віком до 6 років.

Передозування.

Симптоми. У ході постмаркетингових досліджень надходили звіти про нелетальні гострі та

«ФАРМАСАЙНС Україна Інк.» Ідентифікаційний код 22900900

хронічні передозування тільки атомоксетином. Найпоширенішими симптомами, які супроводжують гостре та хронічне передозування, були шлунково-кишкові розлади, сонливість, запаморочення, тремор, порушення поведінки. Також повідомлялося про гіперактивність та тривожність. Також спостерігались ознаки та симптоми, які відповідали легкій або помірній активізації симпатичної нервової системи (наприклад тахікардія, підвищення артеріального тиску, мідріаз, сухість у роті), і надходили повідомлення про свербіж та висипання. Більшість випадків були від легких до помірних. У деяких випадках передозування, пов'язаного з атомоксетином, повідомлялося про епілептиформні напади і дуже рідко про подовження інтервалу QT. Також були повідомлення про летальні випадки в результаті гострого передозування, пов'язаного зі змішаним прийомом атомоксетину та принаймні одного з лікарських засобів.

Досвід клінічних досліджень передозування атомоксетину обмежений.

Лікування. Необхідно забезпечити вентиляцію легенів. Протягом 1 години після передозування можна застосовувати активоване вугілля для зниження всмоктування. Рекомендується контроль серцевої діяльності та основних показників життєдіяльності, а також проведення відповідних симптоматичних та підтримуючих заходів. Пацієнта необхідно спостерігати щонайменше протягом 6 годин. Атомоксетин має високу афінність з білками плазми крові, тому лікування передозування шляхом діалізу, наймовірніше, буде неефективним.

Побічні реакції.

Діти та підлітки. За результатами плацебо-контрольованих досліджень за участю дітей найбільш частими негативними явищами були головний біль, біль у животі[1] та знижений апетит, що були часто пов'язані із застосуванням атомоксетину і спостерігалися приблизно у 19 %, 18 % та 16 % пацієнтів відповідно, але рідко призводили до необхідності припинення застосування препарату (частота припинення терапії становить 0,1 % у разі головного болю, 0,2 % – болю у животі та 0,0 % – зниженого апетиту). Випадки болю у животі та зниження апетиту, як правило, мали тимчасовий характер.

На ранніх стадіях терапії відзначалася затримка середніх темпів збільшення маси тіла і росту серед тих, хто отримував атомоксетин у зв'язку із зниженим апетитом. Надалі при тривалій терапії після початкової втрати в наборі маси тіла або росту спостерігалося невелике їх підвищення до середніх показників норми при довгостроковому лікуванні.

Нудота, блювання та сонливість[2] можливі приблизно у 10 % та 11 % пацієнтів, здебільшого протягом першого місяця терапії. Однак ці епізоди зазвичай були легкого або середнього ступеня тяжкості, мали тимчасовий характер і не були причиною припинення лікування в значній кількості випадків (рівень припинення лікування становить ≤0,5 %).

У ході плацебо-контрольованих досліджень за участю як дітей, так і дорослих спостерігалось підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) у пацієнтів, які приймали атомоксетин.

Через вплив на норадренергічний тонус у пацієнтів, які приймали атомоксетин, спостерігалися ортостатична гіпотензія (0,2 %) та непритомність (0,8 %). Атомоксетин необхідно застосовувати з обережністю при наявності схильності пацієнтів до станів, які можуть призвести до ортостатичної гіпотензії.

Таблиця 1 небажаних ефектів була складена на основі повідомлень про небажані явища та лабораторних досліджень, проведених у ході клінічних випробувань, а також спонтанних постмаркетингових повідомлень від дітей.

Табличний перелік побічних реакцій.

Оцінка частоти: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 - < 1/10), нечасто (≥1/1000 - < 1/100), рідко (≥1/10000 - < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Таблиця 1

Класи систем органів	**Дуже часто** ≥1/10	**Часто** ≥1/100 - <1/10	**Нечасто** ≥1/1000 - < 1/100	**Рідко** ≥1/10000 - < 1/1000
Порушення метаболізму та травлення	Знижений апетит	Анорексія (втрата апетиту)		

Психічні порушення		Дратівливість, коливання настрою, безсоння[3], збудження*, тривожність, депресія та пригнічений настрій*, тик*	Пов'язані з суїцидом події, агресія, ворожість, емоційна лабільність*, психози (включаючи галюцинації)*	
Порушення з боку нервової системи	Головний біль, сонливість[2]	Запаморочення	Непритомність, тремор, мігрень, парестезія*, гіпоестезія*, епілептичні напади **	
Порушення зору		Мідріаз	Затьмарений зір	
Серцеві порушення			Прискорене серцебиття, синусова тахікардія, подовження інтервалу QT**	
Судинні порушення				Хвороба Рейно
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі[1], блювання, нудота	Запор, диспепсія		
Гепатобіліарні порушення			Підвищений рівень білірубіну в крові*	Аномальний/підвищений рівень печінкових тестів, жовтяниця, гепатит, ураження печінки, гостра печінкова недостатність*
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини		Дерматит, свербіж, висипання	Гіпергідроз, алергічні реакції	
Порушення з боку нирок та сечовивідної системи				Ускладнене сечовипускання, затримка сечі
Порушення з боку статевої системи та молочних залоз				Пріапізм, генітальний біль у пацієнтів чоловічої статі
Загальні порушення		Стомлюваність, апатія	Астенія	
Дослідження	Підвищення артеріального тиску[4], підвищений рівень ЧСС[4]	Зниження маси тіла		

[1]Також включає біль у верхньому відділі живота, дискомфорт у шлунку, абдомінальний дискомфорт та дискомфорт в епігастрії.
[2]Також включає седацію.
[3]Включає ускладнення в засинанні, порушення сну серед ночі та пробудження (завчасне вранішнє пробудження).
[4]Результати показників ЧСС та АТ наведені відповідно до основних показників життєдіяльності.
*Дивись розділ «Особливості застосування»
**Дивись розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

№2 «Фармасанте Україна Інк.» ідентифікаційний код 22900900

Повільні метаболізатори (PM) CYP2D6. Нижчезазначені негативні явища траплялись у принаймні 2 % пацієнтів, у яких спостерігався повільний метаболізм (PM) CYP2D6, і були статистично значущою мірою частішими у PM-пацієнтів порівняно з пацієнтами, у яких спостерігався активний метаболізм (EM) CYP2D6: знижений апетит (24,1 % PM, 17 % EM); безсоння у комплексі (включаючи безсоння, помірне безсоння вранішнє безсоння, 14,9 % PM, 9,7 % EM); депресія у комплексі (включаючи депресію, великий депресивний розлад, симптоми депресії, пригнічений настрій та дисфорію, 6,5 % PM, 4,1 % EM); зниження маси тіла (7,3 % PM, 4,4 % EM); запор (6,8 % PM, 4,3 % EM); тремор (4,5 % PM, 0,9 % EM); седація (3,9 % PM, 2,1 % EM); ексоріація (3,9 % PM, 1,7 % EM); енурез (3 % PM, 1,2 % EM); кон'юнктивіт (2,5 % PM, 1,2 % EM); втрата свідомості (2,5 % PM, 0,7 % EM); завчасне вранішнє пробудження (2,3 % PM, 0,8 % EM); мідріаз (2 % PM, 0,6 % EM). Нижчезазначене явище не відповідало визначеним критеріям, але про нього повідомлялося: генералізований тривожний розлад (0,8 % PM, 0,1 % EM). Крім того у результаті досліджень, які тривали до 10 тижнів, втрата маси тіла була помітнішою у PM-пацієнтів (в середньому 0,6 кг у EM і 1,1 кг у PM).

Дорослі.

Резюме профілю безпеки.

У ході клінічних досліджень у дорослих із СДУГ, нижчезазначені класи систем органів мали найвищу частоту побічних ефектів під час лікування атомоксетином, а саме: шлунково-кишкова, нервова системи та психіка. Найчастіше (≥5 %) повідомлялося про такі негативні явища, як знижений апетит (14,9 %), безсоння (11,3 %), головний біль (16,3 %), сухість у роті (18,4 %) та нудота (26,7 %). Більшість із цих небажаних явищ були легкого та середнього ступеня тяжкості, небажані явища тяжкого ступеня, про які найчастіше повідомлялося, нудота, безсоння, втома та головний біль. Скарги на затримку сечі або ускладнене сечовипускання у дорослих слід розглядати як такі, що потенційно пов'язані з застосуванням атомоксетину.

Таблиця 2 небажаних ефектів була складена на основі повідомлень про небажані явища та лабораторних досліджень, проведених у ході клінічних випробувань, а також спонтанних постмаркетингових повідомлень від дорослих.

Табличний перелік побічних реакцій.

Оцінка частоти: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 - < 1/10), нечасто (≥1/1000 - < 1/100), рідко (≥1/10000 - < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Таблиця 2

Класи систем органів	**Дуже часто ≥ 1/10**	**Часто** ≥1/100 - < 1/10	**Нечасто** ≥1/1000 - <1/100	**Рідко** ≥1/10000 - <1/1000
Порушення метаболізму та травлення	Знижений апетит			
Психічні порушення	Безсоння[2]	Збудження*, зниження лібідо, розлади сну, депресія та пригнічений настрій*, тривожність	Пов'язані з суїцидом події*, агресія, ворожість та емоційна лабільність*, занепокоєння, тик*	Психози (включаючи галюцинації)*
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, порушення смаку, парестезія, сонливість (включаючи седативну), тремор	Непритомність, мігрень, гіпоестезія*	Епілептичні напади**
Серцеві порушення		Прискорене серцебиття, тахікардія	Подовження інтервалу QT**	
Судинні порушення		Гіперемія, припливи	Похолодніння кінцівок	Хвороба Рейно

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Сухість у роті, нудота	Біль у животі[1] запор, диспепсія, метеоризм, блювання		
Гепатобіліарні порушення				Аномальний/підвищений рівень печінкових тестів, жовтяниця, гепатит, ураження печінки, гостра печінкова недостатність, підвищений рівень білірубіну в крові*
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини		Дерматит, гіпергідроз, висипання	Алергічні реакції[4], свербіж, кропив'янка	
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			М'язовий тик	
Порушення з боку нирок та сечовивідної системи		Дизурія, полакіурія, ускладнене сечовипускання, затримка сечі	Позиви до сечовипускання	
Порушення з боку статевої системи та молочних залоз		Дисменорея, порушення еякуляції, еректильна дисфункція, простатит, генітальний біль у осіб чоловічої статі	Неможливість еякуляції, нерегулярний менструальний цикл, порушення оргазму	Пріапізм
Загальні порушення		Астенія, стомлюваність, млявість, озноб, дратівливість, відчуття спраги	Відчуття холоду	
Дослідження	Підвищення артеріального тиску[3], підвищений рівень ЧСС[3]	Зниження маси тіла		

[1]Також включає біль у верхньому відділі живота, дискомфорт у шлунку, абдомінальний дискомфорт та дискомфорт в епігастрії.
[2]Включає ускладнення в засинанні, порушення сну серед ночі та пробудження (завчасне вранішнє пробудження).
[3]Результати показників ЧСС та АТ наведені відповідно до основних показників життєдіяльності.
[4]Включаючи анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк.
*Дивись розділ «Особливості застосування»
**Дивись розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Повільні метаболізатори (PM) CYP2D6. Нижчезазначені негативні явища траплялись у принаймні 2 % пацієнтів, у яких спостерігався повільний метаболізм (PM) CYP2D6, і були статистично значущою мірою частішими у PM-пацієнтів порівняно з пацієнтами, у яких спостерігався активний метаболізм (EM) CYP2D6: нечіткість зору (3,9 % PM, 1,3 % EM); сухість у роті (34,5 % PM, 17,4 % EM); запор (11,3 % PM, 6,7 % EM); озноб (4,9 % PM, 1,9 % EM); знижений апетит (23,2 % PM, 14,7 % EM); тремор (5,4 % PM, 1,2 % EM); безсоння (19,2 % PM, 11,3 % EM); розлади сну (6,9 % PM, 3,4 % EM); розлади під час сну (5,4 % PM,

2,7 % ЕМ); завчасне вранішнє пробудження (3 % РМ, 0,9 % ЕМ); затримка сечовипускання (5,9 % РМ, 1,2 % ЕМ); еректильна дисфункція (20,9 % РМ, 8,9 % ЕМ); порушення еякуляції (6,1 % РМ, 2,2 % ЕМ); гіпергідроз (14,8 % РМ, 6,8 % ЕМ); похолодніння кінцівок (3 % РМ, 0,5 % ЕМ).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі від 15 до 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 15 капсул у блістері, по 2 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/
6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.

Дата останнього перегляду.