

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bitinex 10 mg tvrdé tobolky
Bitinex 18 mg tvrdé tobolky
Bitinex 25 mg tvrdé tobolky
Bitinex 40 mg tvrdé tobolky
Bitinex 60 mg tvrdé tobolky
Bitinex 80 mg tvrdé tobolky
Bitinex 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bitinex 10 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 10 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 11,43 mg.

Bitinex 18 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 18 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 20,57 mg

Bitinex 25 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 25 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 28,57 mg.

Bitinex 40 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 40 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 45,71 mg.

Bitinex 60 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 60 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 68,57 mg.

Bitinex 80 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 80 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 91,42 mg.

Bitinex 100 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje atomoxetinum 100 mg ve formě atomoxetini hydrochloridum 114,28 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bitinex 10 mg tvrdé tobolky
Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 3 (délka 15,7±0,4 mm), neprůhledné bílé víčko, potištěné černým inkoustem '10' a neprůhledné bílé tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

Bitinex 18 mg tvrdé tobolky
Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 3 (délka 15,7±0,4 mm), neprůhledné sytě žluté víčko, potištěné černým inkoustem '18' a neprůhledné bílé tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

Bitinex 25 mg tvrdé tobolky

Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 3 (délka 15,7±0,4 mm), neprůhledné modré víčko, potištěné černým inkoustem '25' a neprůhledné bílé tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

Bitinex 40 mg tvrdé tobolky

Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 3 (délka 15,7±0,4 mm), neprůhledné modré víčko, potištěné černým inkoustem '40' a neprůhledné modré tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

Bitinex 60 mg tvrdé tobolky

Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 2 (délka 17,6±0,4 mm), neprůhledné modré víčko, potištěné černým inkoustem '60' a neprůhledné sytě žluté tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

Bitinex 80 mg tvrdé tobolky

Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 2 (délka 17,6±0,4 mm), neprůhledné hnědé víčko, potištěné černým inkoustem '80' a neprůhledné bílé tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

Bitinex 100 mg tvrdé tobolky

Bílý prášek v tvrdé želatinové tobolce velikosti č. 1 (délka 19,1 ± 0,4 mm), neprůhledné hnědé víčko, potištěné černým inkoustem '100' a neprůhledné hnědé tělo potištěné černým inkoustem 'mg'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bitinex je jako součást komplexního léčebného programu indikován k léčbě hyperkinetické poruchy (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších, u dospívajících a u dospělých. Léčba musí být zahájena odborníkem na léčbu ADHD, jako je pediatr, psychiatr se specializací na děti a dospívající nebo psychiatr. Diagnóza má být stanovena podle současných kritérií DSM nebo vodítek v ICD.

U dospělých mají být potvrzeny příznaky ADHD přetrvávající již z dětství. Je vhodné potvrzení třetí stranou, přičemž léčba přípravkem Bitinex nemá být zahájena, pokud je ověření příznaků ADHD v dětství nejisté. Diagnóza nemá být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo několika příznaků ADHD. Na základě klinického zhodnocení by pacienti měli mít ADHD přinejmenším střední závažnosti projevující se alespoň středně těžkým funkčním postižením ve dvou nebo více oblastech (např. sociální, akademické a/nebo pracovní fungování), které ovlivňuje několik oblastí života jedince.

Doplňkové informace pro bezpečné použití tohoto přípravku:

Komplexní léčebný program obvykle zahrnuje psychologická, edukační a sociální opatření a je zaměřen na stabilizaci pacientů s behaviorálním syndromem charakterizovaným symptomy, které mohou zahrnovat dlouhodobou anamnézu krátkého udržení pozornosti, roztržitost, emoční labilitu, impulzivitu, středně těžkou až těžkou hyperaktivitu, drobné neurologické příznaky a abnormální EEG. Schopnost se učit může i nemusí být narušena.

Farmakologická léčba není indikována u všech pacientů s tímto syndromem a rozhodnutí o použití přípravku musí být založeno na pečlivém zhodnocení závažnosti symptomů a zhoršení funkcí pacienta ve vztahu k jeho věku a přetrvávání symptomů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Bitinex lze podávat v jedné denní dávce ráno. U pacientů, u kterých se nedosáhne uspokojivé klinické odpovědi (snášlivost [např. nauzea nebo somnolence] nebo účinnost) při užívání přípravku Bitinex v jedné denní dávce, může být přínosné užívání 2x denně v rovnoměrně rozdělených dávkách ráno a pozdě odpoledne nebo časně navečer.

Pediatrická populace

Dávkování u pediatrické populace do 70 kg tělesné hmotnosti:

Léčba přípravkem Bitinex má být zahájena celkovou denní dávkou přibližně 0,5 mg/kg. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dnů před vzestupnou titrací, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená udržovací dávka je přibližně 1,2 mg/kg/den (v závislosti na hmotnosti pacienta a dostupných silách atomoxetinu). U dávek vyšších než 1,2 mg/kg/den nebyl pozorován žádný další přínos. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 1,8 mg/kg/den a celkových denních dávek nad 1,8 mg/kg nebyla systematicky hodnocena. V některých případech může být vhodné pokračovat v léčbě do dospělosti.

Dávkování u pediatrické populace nad 70 kg tělesné hmotnosti:

Léčba přípravkem Bitinex se má zahájit celkovou denní dávkou 40 mg. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dní před vzestupnou titrací, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená udržovací dávka je 80 mg. U dávek vyšších než 80 mg nebyl pozorován žádný další přínos. Maximální doporučená celková denní dávka je 100 mg. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 120 mg a celkových denních dávek nad 150 mg nebyla systematicky hodnocena.

Dospělí

Léčba přípravkem Bitinex se má zahájit celkovou denní dávkou 40 mg. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dnů před vzestupnou titrací dávky, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Doporučená denní udržovací dávka je 80 mg až 100 mg. Maximální doporučená celková denní dávka je 100 mg. Bezpečnost jednotlivých dávek nad 120 mg a celkových denních dávek nad 150 mg nebyla systematicky hodnocena.

Doplňující informace pro bezpečné použití tohoto přípravku:

Screeningové vyšetření před zahájením léčby:

Před předepsáním přípravku je nezbytné odebrat anamnézu a vyhodnotit kardiovaskulární stav pacienta včetně krevního tlaku a srdeční frekvence (viz body 4.3 a 4.4).

Průběžné sledování:

Pravidelně má být monitorován kardiovaskulární stav pacienta a po každé úpravě dávky a následně nejméně každých 6 měsíců měřen a zaznamenáván krevní tlak a pulz. U pediatrických pacientů je doporučeno zaznamenávání hodnot do percentilového grafu. U dospělých mají být dodrženy současné doporučené postupy léčby hypertenze (viz bod 4.4).

Ukončení léčby:

V průběhu klinického zkoušení nebyly popsány výrazné abstinенční příznaky. V případě signifikantních nežádoucích účinků může být atomoxetin vysazen najednou, jinak se přípravek vysazuje postupně v průběhu přiměřené doby.

Léčba přípravkem Bitinex nemusí být časově neomezená. V případě, kdy pacienti pokračují v léčbě atomoxetinem déle než 1 rok, má být provedeno opětovné vyhodnocení potřeby terapie, zejména pokud se u pacienta dosáhlo stabilní a uspokojivé odpovědi.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší populace:

Použití atomoxetinu nebylo u pacientů starších 65 let systematicky hodnoceno.

Porucha funkce jater:

U pacientů se středně těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pughova třída B) se mají úvodní a cílové dávky snížit na 50 % obvyklé dávky. U pacientů s těžkou insuficiencí jater (Child-Pughova třída C) se mají úvodní a cílové dávky snížit na 25 % obvyklé dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin:

Pacienti s terminálním onemocněním ledvin mají vyšší systémovou expozici atomoxetinu než zdraví lidé (vzestup asi o 65 %), nebyl však zjištěn žádný rozdíl, pokud byla expozice opravena na dávku v mg/kg. Přípravek Bitinex může proto být podáván pacientům s ADHD s terminálním onemocněním ledvin nebo s nižším stupněm insuficience ledvin v doporučeném dávkovacím režimu. U pacientů s terminálním onemocněním ledvin může atomoxetin exacerbovat hypertenzi (viz bod 5.2). Přibližně u 7 % pacientů kavkazského typu má genotyp, který odpovídá nefunkčnímu enzymu CYP2D6 (tzv. pomalí metabolizátoři na CYP2D6). Expozice atomoxetinu je u pacientů s tímto genotypem několikanásobně vyšší ve srovnání s pacienty s funkčním enzymem. Pomalí metabolizátoři jsou proto vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků (viz bod 4.8 a 5.2). U pacientů se známým genotypem pomalých metabolizátorů proto má být zvážena nižší zahajovací dávka a její pomalejší zvyšování.

Pediatrická populace mladší šesti let:

Bezpečnost a účinnost atomoxetinu u dětí mladších šesti let nebyla stanovena. Přípravek Bitinex se proto nemá používat u dětí do 6 let (viz bod 4.4).

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Přípravek Bitinex může být podáván nezávisle na jídle.

Tobolky se nesmějí otevírat a jejich obsah se nesmí vyjímát a užívat žádným jiným způsobem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Atomoxetin se nesmí užívat v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO).

Atomoxetin se nesmí užívat minimálně 2 týdny po vysazení léčby IMAO. Léčba IMAO nesmí být zahájena v době kratší než 2 týdny po vysazení atomoxetinu. Atomoxetin se nesmí používat u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, protože v klinických studiích bylo užívání atomoxetinu spojeno se zvýšenou incidencí mydriázy.

Atomoxetin se nesmí používat u pacientů se závažnými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními poruchami (viz bod 4.4 – Kardiovaskulární účinky). Závažné kardiovaskulární poruchy mohou zahrnovat těžkou hypertenzi, srdeční selhání, arteriální okluzivní chorobu, anginu pectoris, hemodynamicky významnou vrozenou srdeční poruchu, kardiomyopatie, infarkt myokardu, potenciálně život ohrožující arytmie a poruchy způsobené dysfunkcí iontových kanálů. Závažné cerebrovaskulární poruchy zahrnují cerebrální aneurysma nebo cévní mozkovou příhodu.

Atomoxetin se nesmí používat u pacientů s feochromocytomem nebo anamnézou feochromocytomu (viz bod 4.4 – Kardiovaskulární účinky).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné chování:

U pacientů léčených atomoxetinem bylo hlášeno sebevražedné chování (sebevražedné pokusy a myšlenky). Ve dvojitě zaslepených klinických studiích bylo sebevražedné chování méně časté, ale bylo pozorováno s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících léčených atomoxetinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo, u nichž se takovéto příhody nevyskytovaly. Ve dvojitě zaslepených klinických studiích u dospělých nebyl rozdíl v četnosti výskytu sebevražedného chování mezi atomoxetinem a placebem. U pacientů léčených na ADHD má být pečlivě sledován nový výskyt nebo zhoršení sebevražedného chování.

Náhlé úmrtí a preexistující srdeční abnormality:

U pacientů se strukturálními srdečními abnormalitami, kteří užívali atomoxetin v běžných dávkách, bylo hlášeno náhlé úmrtí. Ačkoli některé závažné srdeční strukturální abnormality samotné s sebou nesou zvýšené riziko náhlého úmrtí, má být atomoxetin používán u pacientů se známými závažnými srdečními strukturálními abnormalitami pouze se zvýšenou opatrností a po konzultaci s kardiologem.

Kardiovaskulární účinky:

Atomoxetin může ovlivnit srdeční tep a krevní tlak. U většiny pacientů užívajících atomoxetin se vyskytuje mírný vzestup tepové frekvence (průměrně <10 úderů/min.) a/nebo zvýšení krevního tlaku (průměrně <5 mmHg) (viz bod 4.8).

Kombinovaná data z kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií ADHD nicméně ukazují, že se u přibližně 8 až 12 % dětí a dospívajících a 6 až 10 % dospělých objevily výraznější změny tepové frekvence (20 úderů za minutu a více) a krevního tlaku (15 až 20 mmHg nebo více). Analýzy těchto údajů z klinických studií ukázaly, že přibližně u 15 až 26 % dětí a dospívajících a 27 až 32 % dospělých, u kterých dochází k těmto změnám krevního tlaku a tepové frekvence v průběhu léčby atomoxetinem, se projevilo jejich přetrvávající nebo progresivní zvýšení. Dlouhodobé setrvalé změny krevního tlaku mohou potenciálně přispívat ke klinickým důsledkům, jako je hypertrofie myokardu.

Z těchto důvodů je nutné u pacientů, u kterých se zvažuje léčba atomoxetinem, provést pečlivé zhodnocení anamnézy a kontrolu eventuální přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, pokud počáteční nálezy naznačují předchozí nebo současné onemocnění, je nutné další vyšetření specialistou.

Před zahájením léčby, v průběhu léčby, po každé úpravě dávky a následně nejméně každých 6 měsíců se doporučuje měření a zaznamenání krevního pulsu a tlaku, aby mohla být odhalena případná klinicky významná zvýšení. U pediatrických pacientů je doporučeno zaznamenávání hodnot do percentilového grafu. U dospělých mají být dodrženy současné doporučené postupy léčby hypertenze.

Atomoxetin se nesmí používat u pacientů se závažnými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními poruchami (viz bod 4.3 – Závažné kardiovaskulární a cerebrovaskulární poruchy). Atomoxetin má být používán s opatrností u pacientů, u kterých může zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence zhoršit základní onemocnění, jako jsou pacienti s hypertenzí, tachykardií nebo kardiovaskulárním či cerebrovaskulárním onemocněním.

Pacienti, u kterých dojde v průběhu léčby atomoxetinem k rozvoji příznaků jako jsou palpitace, námahová bolest na hrudi, nevysvětlená synkopa, dušnost, nebo jiných příznaků naznačujících srdeční onemocnění, mají urychleně podstoupit vyšetření srdce u specialisty.

Kromě toho má být atomoxetin používán se zvýšenou opatrností u pacientů s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo s prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze (viz body 4.5 a bod 4.8).

Protože byla hlášena také ortostatická hypotenze, musí se atomoxetin používat s opatrností u stavů, které mohou predisponovat k hypotenzii nebo u stavů, které jsou spojeny s náhlými změnami tepové frekvence nebo krevního tlaku.

Cerebrovaskulární účinky:

Pacienti s dalšími rizikovými faktory pro rozvoj cerebrovaskulárních stavů (jako je kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, souběžná medikace zvyšující krevní tlak) mají být po zahájení léčby atomoxetinem při každé návštěvě zkontrolováni pro možné neurologické známky a příznaky.

Účinky na játra:

Velmi vzácně bylo spontánně hlášeno poškození jater, které se projevovalo zvýšením hodnot jaterních enzymů a bilirubinu společně se žloutenkou. V některých velmi vzácných případech bylo také hlášeno závažné poškození jater, včetně akutního jaterního selhání. Léčba přípravkem Bitinex se u pacientů se žloutenkou nebo laboratorně prokázaným poškozením jater musí ukončit a nesmí již být znovu zahájena.

Psychotické nebo manické symptomy:

Atomoxetin v běžných dávkách může u pacientů bez předchozí anamnézy psychotického onemocnění nebo mánie vyvolat rozvoj psychotických nebo manických symptomů, jako jsou halucinace, bludy, mánie nebo agitovanost. V případě rozvoje těchto symptomů má být zvažována případná příčinná

souvislost s atomoxetinem a mělo by být zvaženo ukončení léčby. Nemůže být vyloučena možnost, že přípravek Bitinex exacerbuje preexistující psychotické nebo manické příznaky.

Agresivní chování, hostilita nebo emoční labilita:

Hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byla v klinických studiích mnohem častěji pozorována u dětí, dospívajících a dospělých léčených atomoxetinem v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. Emoční labilita byla v klinických studiích častěji pozorována u dětí léčených atomoxetinem v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů má být pečlivě sledován nový výskyt nebo zhoršení agresivního chování, hostility nebo emoční lability.

Možné alergické příhody:

I když méně často, byly u pacientů užívajících atomoxetin zaznamenány alergické reakce, včetně anafylaktické reakce, vyrážky, angioneurotického edému a kopřivky.

Podráždění očí:

Tobolky nejsou určeny k tomu, aby se otevíraly. Atomoxetin dráždí oči. Pokud se obsah tobolek dostane do kontaktu s okem, je nutno postižené oko ihned vypláchnout vodou a měla by být vyhledána lékařská pomoc. Ruce a všechny případně kontaminované povrchy je nutno co nejdříve opláchnout.

Epileptické záchvaty:

Při podávání atomoxetinu jsou potenciálním rizikem epileptické záchvaty. Atomoxetin má být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů se záchvaty křečí v anamnéze. Pokud se u pacienta objeví záchvaty křečí nebo pokud se jejich četnost zvýší a není-li přitom určena jiná příčina, je nutno zvážit přerušení léčby atomoxetinem.

Růst a celkový vývoj:

Během léčby atomoxetinem má být u dětí a dospívajících sledován tělesný růst a celkový vývoj. Pacienti, u kterých je potřebná dlouhodobá léčba, mají být sledováni, a u těch dětí a dospívajících, kteří uspokojivě nerostou nebo nepřibývají uspokojivě na váze, by se měla zvážit redukce dávky nebo přerušování léčby.

Údaje z klinických studií nenaznačují škodlivý vliv atomoxetinu na kognitivní funkce a sexuální zrání, nicméně množství dostupných údajů týkajících se dlouhodobé léčby je omezené. Pacienti vyžadující dlouhodobou terapii proto mají být pečlivě sledováni.

Rozvoj nebo zhoršení komorbidní deprese, úzkosti a tiků:

V kontrolované studii u pediatrických pacientů s ADHD a komorbidními chronickými motorickými tiky nebo Tourettovým syndromem nedošlo u pacientů léčených atomoxetinem ke zhoršení tiků ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. V kontrolované studii u dospívajících pacientů s ADHD a komorbidní depresivní poruchou nedošlo u pacientů léčených atomoxetinem ke zhoršení deprese ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Ve dvou kontrolovaných studiích (jedna u pediatrických pacientů a druhá u dospělých pacientů) u pacientů s ADHD a komorbidní úzkostnou poruchou nedošlo u pacientů léčených atomoxetinem ke zhoršení příznaků úzkosti ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

V postmarketingovém hlášení nežádoucích účinků byla u pacientů užívajících atomoxetin hlášena úzkost a deprese nebo depresivní nálada vzácně a tiky velmi vzácně (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří jsou léčeni atomoxetinem pro ADHD, má být sledován výskyt nebo zhoršení příznaků úzkosti, depresivní nálady a deprese nebo tiků.

Pediatrická populace mladší šesti let:

Přípravek Bitinex nemá být používán u dětí do 6 let vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost přípravku nebyla v této věkové skupině stanovena.

Další terapeutické použití:

Atomoxetin není určen k terapii těžkých epizod deprese a/nebo úzkosti, protože výsledky klinických studií prováděných u dospělých u těchto stavů, bez přítomnosti ADHD, neprokázaly v porovnání s placebem žádný účinek (viz bod 5.1).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léků na atomoxetin

IMAO

Atomoxetin nesmí být s inhibitory monoaminoxidázy používán (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP2D6 (SSRI (např. fluoxetin, paroxetin), chinidin, terbinafin):

U pacientů užívajících tyto přípravky může být expozice atomoxetinu zvýšena 6- až 8krát a $C_{ss\ max}$ vyšší 3 až 4krát, protože se primárně metabolizuje metabolickou cestou CYP2D6. U pacientů, kteří užívají rovněž inhibitory CYP2D6, může být nutná pomalejší titrace a nižší konečná dávka atomoxetinu. Pokud po nastavení odpovídající dávky atomoxetinu dojde k ukončení nebo zahájení léčby inhibitorem CYP2D6, má být u pacienta vzhledem k možné potřebě úpravy dávky znovu vyhodnocena klinická odpověď a snášenlivost.

Vzhledem k neznámému riziku klinicky významného zvýšení expozice atomoxetinu *in vivo* je doporučena zvýšená opatrnost u pomalých metabolizátorů na CYP2D6, pokud je atomoxetin kombinován se silnými inhibitory enzymů cytochromu P450 jinými než CYP2D6.

Salbutamol (nebo jiní beta₂ agonisté)

Atomoxetin je podávat s opatrností nutně pacientům léčeným vysokou dávkou salbutamolu (nebo jiných beta₂ agonistů) podávanou pomocí nebulizace nebo systémově, protože může být potencován účinek salbutamolu na kardiovaskulární systém.

U této interakce byly zjištěny protichůdné nálezy. Systémově podaný salbutamol (600 mikrogramů i. v. v průběhu 2 hodin) v kombinaci s atomoxetinem (60 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů) indukoval zvýšení srdečního tepu a krevního tlaku. Tento účinek byl nejzřetelnější po počátečním podání salbutamolu a atomoxetinu, ale vrátil se zpět k původním hodnotám na konci 8hodinového intervalu. Nicméně ve studii prováděné v populaci dospělých zdravých Asiatů, kteří byli extenzivní metabolizátoři atomoxetinu, nebyl účinek standardní dávky inhalovaného salbutamolu (200 mikrogramů) na krevní tlak a srdeční frekvenci zvýšen krátkodobým společným podáváním atomoxetinu (80 mg jednou denně po dobu 5 dnů). Podobně se srdeční frekvence po vícenásobné inhalaci salbutamolu (800 mikrogramů) v přítomnosti atomoxetinu i bez něj nelišila.

Při současném podávání těchto léků by v případě významného zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku měla být věnována pozornost sledování srdeční frekvence a krevního tlaku a může být na místě i úprava dávky buď atomoxetinu nebo salbutamolu (nebo jiných beta₂ agonistů).

Při současném podávání atomoxetinu s jinými přípravky prodlužujícími QT interval (jako jsou neuroleptika, antiarytmika třídy IA a III, moxifloxacin, erythromycin, methadon, meflochin, tricyklická antidepresiva, lithium nebo cisaprid), přípravky způsobujícími nerovnováhu elektrolytů (jako jsou thiazidová diuretika) a přípravky inhibujícími CYP2D6 existuje zvýšené riziko prodloužení QT intervalu.

Při podávání atomoxetinu jsou potenciálním rizikem epileptické záchvaty. Atomoxetin má být podáván se zvýšenou opatrností při současném podávání léčivých přípravků, o kterých je známé, že snižují křečový práh (jako jsou tricyklická antidepresiva nebo SSRI, neuroleptika, fenothiaziny nebo butyrofenon, meflochin, chlorochin, bupropion nebo tramadol), (viz bod 4.4). Mimo to se zvýšená

pozornost doporučuje při ukončování souběžné terapie benzodiazepiny z důvodu možných křečí z vysazení.

Antihypertenziva:

Atomoxetin má být používán s antihypertenzivy se zvýšenou opatrností. Vzhledem k možnému zvýšení krevního tlaku může atomoxetin snižovat účinek těchto antihypertenzivních přípravků používaných k léčbě hypertenze. Sledování krevního tlaku musí být věnována zvýšená pozornost a v případě významných změn krevního tlaku může být zapotřebí přehodnocení léčby atomoxetinem, nebo antihypertenzivním přípravkem.

Vazopresiva a léčivé přípravky zvyšující krevní tlak:

Vzhledem k možným účinkům na krevní tlak se má atomoxetin používat s opatrností s vazopresivy, nebo léčivými přípravky, které mohou zvyšovat krevní tlak (jako je salbutamol). Sledování krevního tlaku musí být věnována zvýšená pozornost a v případě významných změn krevního tlaku může být zapotřebí přehodnocení léčby atomoxetinem, nebo vazopresivním přípravkem.

Léčivé přípravky ovlivňující noradrenalin:

Léčivé přípravky, které ovlivňují noradrenalin, se musí vzhledem k potenciálu aditivních nebo synergických farmakologických účinků používat při současném podávání s atomoxetinem s opatrností. Jedná se např. o antidepresiva imipramin, venlafaxin a mirtazapin nebo dekonjescenční látky, jako je pseudoefedrin nebo fenylefrin.

Léčivé přípravky ovlivňující pH v žaludku:

Léčivé přípravky, které v žaludku zvyšují pH (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý, omeprazol) nemají na biologickou dostupnost atomoxetinu vliv.

Léčivé přípravky, které se vysoce váží na plazmatické bílkoviny:

S atomoxetinem a jinými léčivými přípravky s vysokou vazbou v terapeutických koncentracích byly provedeny studie *in vitro* sledující vytěsnění léčivého přípravku. Warfarin, kyselina acetylsalicylová, fenytoin nebo diazepam vazbu atomoxetinu na lidský albumin neovlivňovaly. Obdobně atomoxetin neovlivňoval vazbu těchto látek na lidský albumin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech všeobecně nenaznačují přímé škodlivé účinky z hlediska těhotenství, embryonálního či fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje (viz bod 5.3). Klinické údaje o podávání atomoxetinu v těhotenství jsou omezené. Tato data nejsou dostatečná, aby mohla naznačit, nebo vyloučit spojení mezi atomoxetinem a nežádoucím vlivem na výsledky těhotenství a/nebo kojení. Atomoxetin se nemá užívat v těhotenství, pokud možný přínos neospravedlní případná rizika pro plod.

Kojení

Atomoxetin a/nebo jeho metabolity se vylučovaly do mléka potkanů. Není známo, zda se atomoxetin u člověka vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba vyloučit podávání atomoxetinu v průběhu kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje jsou omezené. Přípravek Bitinex má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Atomoxetin byl v porovnání s placebem spojen se zvýšenou četností výskytu únavy, somnolence a závratí u pediatrických i dospělých pacientů. Pacientům se má doporučit, aby byli při řízení vozidel nebo obsluze nebezpečných strojů opatrní, dokud si nebudou spolehlivě jisti, že jejich výkon není atomoxetinem ovlivněn.

4.8 Nežádoucí účinky

Pediatrická populace

Souhrn bezpečnostního profilu

V pediatrických, placebem kontrolovaných klinických studiích jsou nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s atomoxetinem bolest hlavy, bolest břicha¹ a snížená chuť k jídlu, které byly hlášeny přibližně u 19 %, 18 %, resp. 16 % pacientů. Pouze zřídka však vedly k vysazení přípravku (k vysazení došlo v 0,1 % pro bolest hlavy, 0,2 % pro bolest břicha a v 0,0 % pro sníženou chuť k jídlu). Bolest břicha a snížená chuť k jídlu jsou obvykle přechodné.

V souvislosti se sníženou chutí k jídlu došlo u některých pacientů na začátku léčby ke zpomalení růstu, a to jak tělesné výšky, tak i tělesné hmotnosti. V průměru došlo po úvodním poklesu nárůstu tělesné výšky a tělesné hmotnosti u pacientů při dlouhodobé léčbě atomoxetinem k návratu k průměrným hodnotám tělesné hmotnosti a tělesné výšky, které byly vypočteny na základě počátečních údajů.

U 10 % až 11 % pacientů se může vyskytnout nauzea, zvracení a somnolence², a to zejména v prvním měsíci léčby. Tyto epizody však byly z hlediska závažnosti obvykle lehké až středně těžké, byly přechodné a nevedly k významnému počtu vysazení léčby (četnost vysazení $\leq 0,5$ %).

V placebem kontrolovaných studiích jak u dětí, tak u dospělých, se u pacientů léčených atomoxetinem vyskytovalo zvýšení srdeční frekvence, vzestup systolického a diastolického krevního tlaku (viz bod 4.4).

Vzhledem k účinku atomoxetinu na noradrenergní tonus byla u pacientů užívajících atomoxetin zaznamenána ortostatická hypotenze (0,2 %) a synkopa (0,8 %). Atomoxetin se má používat s opatrností u jakéhokoliv stavu, který může predisponovat k hypotenzi.

Následující tabulka nežádoucích účinků je založena na hlášení nežádoucích účinků a laboratorních nálezů z klinických studií a na postmarketingovém spontánním hlášení nežádoucích účinků u dětí a dospívajících:

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Anorexie (ztráta chuti k jídlu)		
Psychiatrické poruchy		Podrážděnost, výkyvy nálady, insomnie ³ , agitovanost*, úzkost, deprese a depresivní nálada*, tiky*	Příhody související se sebevraždou, agresivita, hostilita, emoční labilita*, psychóza (včetně halucinací) *	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, somnolence ²	Závrať	Synkopa, tremor, migréna, parestezie*, hypestezie*, epileptické záchvaty**	
Poruchy oka		Mydriáza	Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			Palpitace, sinusová	

			tachykardie prodloužení QT intervalu**	
Cévní poruchy				Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ¹ , zvracení, nauzea	Zácpa, dyspepsie		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení bilirubinu v krvi *	Abnormální výsledky/zvýšené hodnoty jaterních testů, žloutenka, hepatitida, poškození jater, akutní jaterní selhání*
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Dermatitida, svědění, vyrážka	Hyperhidróza, alergické reakce	
Poruchy ledvin a močových cest				Opožděný začátek močení, retence moči
Poruchy reprodukčního systému prsu				Priapismus, bolesti genitálií u mužů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, letargie, bolest na hrudi (viz bod 4.4)	Astenie	
Vyšetření	Zvýšení krevního tlaku ⁴ , zvýšení tepové frekvence ⁴	Pokles tělesné hmotnosti		

¹Zahrnuje také bolest v horní části břicha, žaludeční dyskomfort, abdominální dyskomfort a epigastrický dyskomfort

²Zahrnuje také sedaci

³Zahrnuje časnou, střední a pozdní (brzké ranní probouzení se) insomnii

⁴Nežádoucí účinky týkající se tepové frekvence a krevního tlaku jsou založeny na měření vitálních funkcí

* Viz bod 4.4

** Viz bod 4.4 a bod 4.5

Pomalí metabolizátoři na CYP2D6 (PM):

Níže uvedené nežádoucí účinky se vyskytly u nejméně 2 % pomalých metabolizátorů na CYP2D6 (PM), a to statisticky významně častěji u PM než u rychlých (extenzivních) metabolizátorů na CYP2D6 (EM): snížení chuti k jídlu (24,1 % PM, 17,0 % EM); insomnie kombinovaná (zahrnující insomnii, střední insomnii a časnou insomnii, 14,9 % PM, 9,7 % EM); kombinovaná deprese (zahrnující depresi, velkou depresi, depresivní symptomy, depresivní nálady a dysforii, 6,5 % PM a 4,1 % EM), snížení tělesné hmotnosti (7,3 % PM, 4,4 % EM), zácpa, (6,8 % PM a 4,3 % EM), třes (4,5 % PM, 0,9 % EM), sedace (3,9 % PM, 2,1 % EM), exkoriace (3,9 % PM, 1,7 % EM), enuréza (3,0 % PM, 1,2 % EM); konjunktivitida (2,5 % PM, 1,2 % EM); synkopa (2,5 % PM, 0,7 % EM); časně ranní probouzení (2,3 % PM, 0,8 % EM), mydriáza (2,0 % PM, 0,6 % EM). Následující příhoda výše uvedená kritéria nespĺňovala, stojí však za povšimnutí: generalizovaná úzkostná porucha (0,8 %

PM, 0,1 % EM). Dále byly ve studiích trvajících do 10 týdnů více patrné ztráty hmotnosti u PM pacientů (v průměru 0,6 kg u EM a 1,1 kg u PM).

Dospělí:

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích u ADHD u dospělých pacientů měly v průběhu léčby atomoxetinem nejvyšší frekvenci nežádoucích účinků následující třídy orgánových systémů: gastrointestinální poruchy, poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 5\%$) byly snížení chuti k jídlu (14,9 %), nespavost (11,3 %), bolest hlavy (16,3 %), sucho v ústech (18,4 %) a nauzea (26,7 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla lehká nebo středně těžká a příhody nejčastěji popisované jako těžké byly nauzea, nespavost, únava a bolest hlavy. Potíže s retencí moče nebo opožděný začátek močení u dospělých se má považovat za potenciálně související s atomoxetinem.

Následující tabulka nežádoucích účinků je založena na hlášení nežádoucích účinků a laboratorních nálezů z klinických studií a poregistračním spontánním hlášení nežádoucích účinků u dospělých.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu			
Psychiatrické poruchy	Insomnie ²	Agitovanost*, snížené libido, poruchy spánku, deprese a depresivní nálada*, úzkost	Příhody související se sebevraždou*, agresivita, hostilita a emoční labilita*, neklid, tiky*	Psychóza (včetně halucinací)*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, dysgeuzie, parestázie, somnolence (včetně sedace), tremor	Synkopa, migréna, hypestezie*	Epileptické záchvaty**
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy		Palpitace, tachykardie	Prodloužení QT intervalu**	
Cévní poruchy		Zrudnutí, návaly horka	Chlad na akrálních částech	Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech, nauzea	Bolest břicha ¹ , zácpa, dyspepsie, flatulence, zvracení		
Poruchy jater a žlučových cest				Abnormální výsledky/zvýšené hodnoty jaterních testů, žloutenka, hepatitida, poškození jater, akutní jaterní

				selhání, zvýšení bilirubinu v krvi *
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Dermatitida, hyperhidróza, vyrážka	Alergické reakce ⁴ , svědění, kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové spasmy	
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, polakisurie, opožděný začátek močení, retence moči	Nucení na močení	
Poruchy reprodukčního systému prsu		Dysmenorea, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce, prostatitida, bolest genitálií u mužů	Selhání ejakulace, nepravidelná menstruace, abnormální orgasmus	Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava, letargie, zimnice, pocit nervozity, podrážděnost, žízeň	Pocit chladu, bolest na hrudi (viz bod 4.4)	
Vyšetření	Zvýšení krevního tlaku ³ , zvýšení tepové frekvence ³	Pokles tělesné hmotnosti		

¹Zahrnuje také bolest v horní části břicha, žaludeční dyskomfort, abdominální dyskomfort a epigastrický dyskomfort.

²Zahrnuje také časnou, střední a pozdní (brzké ranní probouzení se) insomnii.

³Nežádoucí účinky týkající se tepové frekvence a krevního tlaku jsou založeny na měření vitálních funkcí.

⁴Zahrnuje anafylaktickou reakci a angioneurotický edém.

* Viz bod 4.4.

** Viz bod 4.4 a bod 4.5.

Pomalí metabolizátoři na CYP2D6 (PM)

Níže uvedené nežádoucí účinky se vyskytly u nejméně 2 % pomalých metabolizátorů na CYP2D6 (PM), a to statisticky významně častěji u PM než u rychlých metabolizátorů na CYP2D6 (EM): rozmazané vidění (3,9 % PM, 1,3 % EM), sucho v ústech (34,5 % PM, 17,4 % EM), zácpa (11,3 % PM, 6,7 % EM), pocity nervozity (4,9 % PM, 1,9 % EM), snížení chuti k jídlu (23,2 % PM, 14,7 % EM), třes (5,4 % PM, 1,2 % EM), nespavost (19,2 % PM, 11,3 % EM), poruchy spánku (6,9 % PM, 3,4 % EM), střední insomnie (5,4 % PM, 2,7 % EM), pozdní insomnie (3 % PM, 0,9 % EM), retence moči (5,9 % PM, 1,2 % EM), erektilní dysfunkce (20,9 % PM, 8,9 % EM), poruchy ejakulace (6,1 % PM, 2,2 % EM), hyperhidróza (14,8 % PM, 6,8 % EM), pocit chladu na periferních částech končetin (3 % PM, 0,5 % EM).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Po uvedení přípravku na trh se vyskytla hlášení o nefatálním akutním a chronickém předávkování samotným atomoxetinem. Nejčastěji hlášenými projevy doprovázejícími akutní a chronické předávkování byly gastrointestinální symptomy, somnolence, závratě, třes a abnormální chování. Byla hlášena také hyperaktivita a agitovanost. Rovněž byly pozorovány příznaky a projevy odpovídající lehké až středně výrazné aktivaci sympatického nervového systému (např. tachykardie, zvýšení krevního tlaku, mydriáza, sucho v ústech) a byly hlášeny případy svědění a vyrážky. Většinou byly tyto příhody lehké až středně těžké. V některých případech předávkování zahrnujících atomoxetin byly hlášeny epileptické záchvaty a velmi vzácně prodloužení QT intervalu. Byly také hlášeny fatální případy akutního kombinovaného předávkování atomoxetinem a nejméně jedním dalším přípravkem. S předávkováním atomoxetinem v klinických studiích jsou jen omezené zkušenosti.

Léčba

Musí být zajištěny volné dýchací cesty. K omezení absorpce léku může být užitečné aktivní uhlí, pokud je u pacienta použito do jedné hodiny po požití léku. Doporučuje se monitorování srdečních a životních funkcí spolu s příslušnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Pacient má být pozorován nejméně 6 hodin. Jelikož atomoxetin se vysoce váže na bílkoviny, není pravděpodobné, že by dialýza měla v léčbě předávkování význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika; centrálně působící sympatomimetika.
ATC kód: N06BA09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Atomoxetin je vysoce selektivní a silný inhibitor presynaptického transportéru noradrenalinu, což je jeho předpokládaný mechanismus účinku, bez přímého ovlivnění transportérů serotoninu nebo dopaminu. Atomoxetin má k dalším noradrenergním receptorům nebo k ostatním transportérům či receptorům neurotransmiterů minimální afinitu. Atomoxetin má dva hlavní oxidativní metabolity: 4-hydroxyatomoxetin a N-desmetylatomoxetin. 4-hydroxyatomoxetin je ekvipotentní atomoxetinu jako inhibitor transportu noradrenalinu, ale na rozdíl od atomoxetinu vykazuje určitou inhibiční aktivitu na transportér serotoninu. Účinek na tento transportér je však pravděpodobně minimální vzhledem ke skutečnosti, že většina 4-hydroxyatomoxetinu je dále metabolizována a v plazmě cirkuluje v mnohem menších koncentracích (1 % plazmatické koncentrace atomoxetinu u rychlých metabolizátorů a 0,1 % u pomalých metabolizátorů). N-desmetylatomoxetin má v porovnání s atomoxetinem podstatně nižší farmakologickou aktivitu. V ustáleném stavu cirkuluje v plazmě u rychlých metabolizátorů v nižších koncentracích a u pomalých metabolizátorů v koncentracích srovnatelných s mateřskou látkou.

Atomoxetin není psychostimulans a není derivátem amfetaminu. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující potenciál k zneužívání u dospělých, ve které byly porovnávány účinky atomoxetinu a placebo, nebyla u atomoxetinu zjištěná taková odpověď, která by ukazovala na jeho stimulační nebo euforické vlastnosti.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pediatrická populace

Atomoxetin byl hodnocen ve studiích, kterých se zúčastnilo více než 5000 dětí a dospívajících pacientů s ADHD. Akutní účinnost atomoxetinu v léčbě ADHD byla původně stanovena v šesti randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích o trvání 6 až 9 týdnů. Příznaky a projevy ADHD byly hodnoceny porovnáním průměrné změny mezi výchozím a výsledným

stavem u pacientů léčených atomoxetinem nebo placebem. V každé z těchto šesti studií byl atomoxetin statisticky významně účinnější než placebo z hlediska snížení příznaků a projevů ADHD.

Účinnost atomoxetinu na udržení symptomatické odpovědi byla dále prokázána v roční, placebem kontrolované studii u více než 400 dětí a dospívajících, která byla prováděna hlavně v Evropě (přibližně tříměsíční otevřená akutní léčba, po které následovala devítiměsíční dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná udržovací léčba). Podíl pacientů s recidivou po 1 roce byl při léčbě atomoxetinem 18,7 % a při léčbě placebem 31,4 %. Po roční léčbě atomoxetinem byla u pacientů, kteří pokračovali v léčbě atomoxetinem po dobu dalších 6 měsíců, menší pravděpodobnost recidivy nebo částečného návratu symptomů v porovnání s pacienty, u kterých byla ukončena aktivní léčba a byli převedeni na placebo (2 % resp. 12 %). U dětí a dospívajících se má při dlouhodobé léčbě pravidelně hodnotit její přínos.

Atomoxetin byl účinný při podávání 1x denně i při rozdělené dávce podávané ráno a pozdě odpoledne nebo časně večer. Atomoxetin podávaný jednou denně prokázal statisticky významně větší snížení závažnosti symptomů ADHD v porovnání s placebem podle posouzení učitelů a rodičů.

Studie s aktivním komparátorem:

V randomizované dvojitě zaslepené, paralelně uspořádané pediatrické 6týdenní studii, v níž byla testována noninferiorita atomoxetinu ve srovnání se standardním metylfenidátem s prodlouženým uvolňováním, se ukázalo, že komparátor byl spojen s vyšší četností odpovědí ve srovnání s atomoxetinem ($p=0,016$). Procento pacientů klasifikovaných jako reagujících na léčbu bylo 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetin) a 56,4 % (metylfenidát). Jak atomoxetin tak i komparátor byly statisticky superiorní než placebo a metylfenidát byl superiorní než atomoxetin ($p=0,016$). Nicméně z této studie byli vyloučeni pacienti, kteří nereagovali na stimulancia.

Dospělá populace

Atomoxetin byl hodnocen v klinických studiích u více než 4800 dospělých, kteří vyhověli diagnostickým kritériím DSM-IV pro ADHD. Akutní účinnost atomoxetinu v léčbě dospělých byla potvrzena v šesti randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v délce trvání od deseti do šestnácti týdnů. Příznaky a projevy ADHD byly hodnoceny porovnáním průměrné změny mezi výchozím a výsledným stavem u pacientů léčených atomoxetinem nebo placebem. V každé z těchto šesti studií byl atomoxetin statisticky významně účinnější než placebo ve snížení příznaků a projevů ADHD (tabulka X). Ve srovnání s pacienty léčenými placebem došlo u pacientů léčených atomoxetinem ve všech 6 studiích na konci studie ke statisticky významnému zlepšení závažnosti onemocnění dle stupnice CGI-S (Clinical Global Improvement of Severity) a ve 3 studiích, ve kterých byl tento parametr sledován, také ke statisticky signifikantně vyššímu zlepšení fungování spojenému s ADHD (tabulka X). Dlouhodobá účinnost byla potvrzena ve 2 šestiměsíčních placebem kontrolovaných studiích, ale nebyla prokázána ve třetí studii (tabulka X).

Tabulka X: Průměrné změny parametrů účinnosti v placebem kontrolovaných studiích

		Změny mezi výchozím a konečným stavem u pacientů s nejméně jednou následnou hodnotou (LOCF)						
			CAARS-Inv:SV nebo AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Studie	Léčba	N	Průměrná změna	Hodnota p	Průměrná změna	Hodnota p	Průměrná změna	Hodnota p
Akutní studie								
LYAA	ATX	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			

LYDQ	ATX	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
Dlouhodobé studie								
LYBV	ATX	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
	PBO	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
	PBO	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
	PBO	120	-8,3		-0,7			

Zkratky: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoxetin; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = last observation carried forward; PBO = placebo.

Stupnice příznaků ADHD; výsledky u studie LYBY jsou ve stupnici AISRS; výsledky ostatních studií jsou ve stupnici CAARS-Inv:SV.

V analýzách senzitivity s použitím metody BOCF (baseline observation carried forward) u pacientů, kteří neměli žádné následné měření (tj. všichni léčení pacienti), byly výsledky konzistentní s výsledky v tabulce X.

V analýzách klinicky významné odpovědi za použití různých *a priori* a *post hoc* definic, měli pacienti léčení atomoxetinem ve všech 6 akutních a obou úspěšných dlouhodobých studiích konzistentně signifikantně významně vyšší míry terapeutické odpovědi než pacienti léčení placebem (tabulka Y).

Tabulka Y: Počet (n) a procento pacientů, kteří splnili kritéria léčebné odpovědi v sloučených, placebem kontrolovaných studiích

Skupina Léčba	Odpověď definovaná jako zlepšení o alespoň 1 bod CGI-S			Odpověď definovaná jako 40% zlepšení CAARS-Inv: SV při dosažení cílového parametru		
	N	n (%)	Hodnota p	N	n (%)	Hodnota p
Sloučené akutní studie^a						
ATX	640	401 (62,7 %)	<0,001	841	347 (41,3 %)	<0,001
PBO	652	283 (43,4 %)		851	215 (25,3 %)	
Sloučené dlouhodobé studie^a						
ATX	758	482 (63,6 %)	<0,001	663	292 (44,0 %)	<0,001
PBO	611	301 (49,3 %)		557	175 (31,4 %)	

^aObsahuje všechny studie z tabulky X kromě: analýza akutní odpovědi dle stupnice CGI-S neobsahuje 2 studie u pacientů s komorbidními poruchami (LYBY, LYDQ); analýza akutní odpovědi dle stupnice CAARS neobsahuje 1 studii, ve které nebyla použita stupnice CAARS (LYBY)

Ve dvou z akutních studií byli zařazeni pacienti trpící ADHD a komorbidním alkoholismem nebo sociální úzkostnou poruchou a v obou těchto studiích došlo ke zlepšení příznaků ADHD. Ve studii s komorbidním alkoholismem nebyl rozdíl mezi atomoxetinem a placebem ve vztahu k užívání alkoholu. Ve studii s komorbidní úzkostnou poruchou nedošlo při léčbě atomoxetinem ke zhoršení komorbidní úzkosti.

Účinnost atomoxetinu při udržení symptomatické odpovědi byla prokázána ve studii, ve které po počátečním 24týdenním období aktivní léčby byli pacienti splňující kritéria klinicky významné odpovědi (definované jak zlepšením stupnice CAARS-Inv:SV, tak stupnice CGI-S) randomizováni k dvojité zaslepené léčbě atomoxetinem nebo placebem po dobu dalších 6 měsíců. Na konci

6měsíčního období splnila kritéria klinicky významné odpovědi větší část pacientů léčených atomoxetinem než placebem (64,3 % oproti 50,0 %; $p=0,001$). Pacienti léčení atomoxetinem prokázali statisticky signifikantně lepší udržení funkčnosti oproti pacientům léčeným placebem, což bylo prokázáno menší průměrnou změnou celkového skóre stupnice Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) v 3měsíčním intervalu ($p=0,003$) a v 6měsíčním intervalu ($p=0,002$).

Studie QT/QTc

Důkladná studie QT/QTc provedená u zdravých dospělých pomalých metabolizátorů CYP2D6 s dávkami až 60 mg dvakrát denně prokázala, že se účinek atomoxetinu na QTc interval při maximálních koncentracích významně neliší od placeba. K nepatrnému prodloužení QTc intervalu došlo při zvýšené koncentraci atomoxetinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atomoxetinu u dětí a dospívajících je obdobná jako u dospělých. Farmakokinetika atomoxetinu u dětí mladších 6 let nebyla hodnocena.

Absorpce

Atomoxetin se po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbuje, průměrné maximální pozorované plazmatické koncentrace (C_{max}) dosahuje přibližně za 1 až 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost atomoxetinu po perorálním podání se pohybovala od 63 % do 94 % v závislosti na individuálních rozdílech v relativně nízkém metabolismu prvního průchodu. Atomoxetin se může podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Atomoxetin je široce distribuován a výrazně (98 %) se váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin.

Biotransformace

Atomoxetin podléhá biotransformaci hlavně enzymatickou cestou cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby se sníženou aktivitou této enzymatické cesty (pomalí metabolizátoři) představují přibližně 7 % populace kavkazského typu a mají vyšší plazmatické koncentrace atomoxetinu ve srovnání s osobami s normální aktivitou (rychlí metabolizátoři). U pomalých metabolizátorů je AUC atomoxetinu přibližně 10krát větší a $C_{ss\ max}$ přibližně 5krát vyšší než u rychlých metabolizátorů. Hlavním vytvářeným oxidativním metabolitem je 4-hydroxyatomoxetin, který je rychle glukuronidován. 4-hydroxyatomoxetin je ekvipotentní atomoxetinu, avšak v plazmě cirkuluje v mnohem menších koncentracích. I když 4-hydroxyatomoxetin se primárně tvoří aktivitou CYP2D6, u jedinců, u kterých není přítomna aktivita CYP2D6, může být 4-hydroxyatomoxetin tvořen i několika dalšími enzymy P450, avšak menší rychlostí. Atomoxetin v terapeutických dávkách neinhibuje ani neindukuje CYP2D6.

Enzymy cytochromu P450: Atomoxetin klinicky významně neinhibuje ani neindukuje enzymy cytochromu P450, včetně CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 a CYP2C9.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas atomoxetinu po perorálním podání je u rychlých metabolizátorů 3,6 hodiny a u pomalých metabolizátorů 21 hodin. Atomoxetin se vylučuje hlavně jako 4-hydroxyatomoxetin-*O*-glukuronid, a to zejména močí.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika atomoxetinu je v rozmezí dávek studovaných u rychlých i pomalých metabolizátorů lineární.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater způsobuje snížení clearance atomoxetinu, zvýšenou expozici atomoxetinu (2násobná AUC u lehké poruchy funkce a 4násobná u těžké poruchy funkce jater) a prodloužení biologického poločasu původní látky ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou se stejným

genotypem rychlé metabolizace na CYP2D6. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B a C) mají být úvodní a cílové dávky upraveny (viz bod 4.2).

Průměrné plazmatické koncentrace atomoxetinu u pacientů s terminálním selháním ledvin (end stage renal disease, ESRD) byly obecně vyšší, než hodnoty u zdravých subjektů vyjádřeno jako zvýšení C_{max} (rozdíl 7 %) a $AUC_{0-\infty}$ (rozdíl přibližně 65 %). Rozdíly mezi těmito dvěma skupinami jsou minimalizovány po úpravě dávky podle tělesné hmotnosti. Farmakokinetika atomoxetinu a jeho metabolitů u osob s ESRD nutnost úpravy dávky nenaznačuje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií hodnotících bezpečnost, toxicitu po opakovaném podávání, genotoxicitu, kancerogenní potenciál nebo reprodukci a vývoj neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Vzhledem k omezení dávky vycházejí z klinické (či nadsazené farmakologické) odpovědi zvířat na přípravek kombinovaný s metabolickými rozdíly mezi druhy, maximální tolerované dávky u zvířat použité v neklinických studiích vyvolaly expozice atomoxetinu podobné nebo jen mírně odlišné expozicím, kterých jsou dosahovány u pomalých metabolizátorů CYP2D6 při maximálních doporučených denních dávkách.

Na mladých potkanech byla provedena studie s cílem zjistit účinky atomoxetinu na růst a neurobehaviorální a sexuální vývoj. Bylo pozorováno mírné opoždění začátku vaginální průchodnosti (při všech dávkách) a prepuciální separace (při dávkách ≥ 10 mg/kg/den) a mírný pokles hmotnosti nadvarlat a počtu spermií (při dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Nebyly však pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční výkonnost. Význam těchto nálezů pro člověka není znám.

Březím samicím králíků byl v období organogeneze sondou podáván atomoxetin až do dávky 100 mg/kg/den. Při této dávce byl v 1 ze 3 studií zjištěn pokles počtu živých plodů, vzestup časné resorpce, mírně zvýšený výskyt atypického odstupu arteria carotis a nepřítomnost arteria subclavia. Tyto nálezy byly pozorovány při dávkách, které v malé míře způsobovaly mírnou mateřskou toxicitu. Incidence těchto nálezů je v pásmu historických kontrolních hodnot. Tyto nálezy nebyly pozorovány do dávek 30 mg/kg/den. Expozice (AUC) nenavázanému atomoxetinu u králíků při dávce 100 mg/kg/den byla přibližně 3,3násobná (rychlí metabolizátoři na CYP2D6) a 0,4násobná (pomalí metabolizátoři na CYP2D6), než tomu bylo u člověka při maximální denní dávce 1,4 mg/kg/den. Nálezy v jedné ze tří studií u králíků byly neprůkazné a jejich význam pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý,
Dimetikon 350

Tobolka

Bitinex 10 mg tvrdé tobolky
Želatina
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Čištěná voda

Bitinex 18 mg tvrdé tobolky

Želatina
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

Čištěná voda

Bitinex 25 mg tvrdé tobolky

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Indigokarmín (E132)

Čištěná voda

Bitinex 40 mg tvrdé tobolky

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Indigokarmín (E132)

Čištěná voda

Bitinex 60 mg tvrdé tobolky

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Indigokarmín (E132)

Žlutý oxid železitý (E172)

Čištěná voda

Bitinex 80 mg tvrdé tobolky

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Čištěná voda

Bitinex 100 mg tvrdé tobolky

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Čištěná voda

Potiskový inkoust (černý)

Esterifikovaný šelak

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička obsahující průhledné PVC/PE/PCTFE//Al blistry nebo PA/AL/PVC//Al blistry.

Velikosti balení:

7, 14, 28 a 56 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
H-1106 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Bitinex 10 mg tvrdé tobolky: 06/755/15-C
Bitinex 18 mg tvrdé tobolky: 06/756/15-C
Bitinex 25 mg tvrdé tobolky: 06/757/15-C
Bitinex 40 mg tvrdé tobolky: 06/758/15-C
Bitinex 60 mg tvrdé tobolky: 06/759/15-C
Bitinex 80 mg tvrdé tobolky: 06/760/15-C
Bitinex 100 mg tvrdé tobolky: 06/761/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 4. 2020