

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bitinex 10 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg atomoxetínu ako 11,43 mg atomoxetíniium-chloridu.

Bitinex 18 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 18 mg atomoxetínu ako 20,57 mg atomoxetíniium-chloridu.

Bitinex 25 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg atomoxetínu ako 28,57 mg atomoxetíniium-chloridu.

Bitinex 40 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg atomoxetínu ako 45,71 mg atomoxetíniium-chloridu.

Bitinex 60 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 60 mg atomoxetínu ako 68,57 mg atomoxetíniium-chloridu.

Bitinex 80 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 80 mg atomoxetínu ako 91,42 mg atomoxetíniium-chloridu.

Bitinex 100 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg atomoxetínu ako 114,28 mg atomoxetíniium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Bitinex 10 mg tvrdé kapsuly  
Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka  $15,7 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným bielym vrchnákom označeným čiernym atramentom „10” a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Bitinex 18 mg tvrdé kapsuly  
Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka  $15,7 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným sýtožltým vrchnákom označeným čiernym atramentom „18” a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Bitinex 25 mg tvrdé kapsuly

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka  $15,7 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným modrým vrchnákom označeným čiernym atramentom „25“ a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Bitinex 40 mg tvrdé kapsuly:

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 3 (dĺžka  $15,7 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným modrým vrchnákom označeným čiernym atramentom „40“ a nepriehľadným modrým telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Bitinex 60 mg tvrdé kapsuly:

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 2 (dĺžka  $17,6 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným modrým vrchnákom označeným čiernym atramentom „60“ a nepriehľadným sýtožltým telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Bitinex 80 mg tvrdé kapsuly:

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 2 (dĺžka  $17,6 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným hnedým vrchnákom označeným čiernym atramentom „80“ a nepriehľadným bielym telom označeným čiernym atramentom „mg“.

Bitinex 100 mg tvrdé kapsuly:

Biely prášok v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti č. 1 (dĺžka  $19,1 \pm 0,4$  mm) s nepriehľadným hnedým vrchnákom označeným čiernym atramentom „100“ a nepriehľadným hnedým telom označeným čiernym atramentom „mg“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Bitinex je určený na liečbu hyperkinetickej poruchy (ADHD, Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder) u detí vo veku 6 rokov a starších, u dospievajúcich a dospelých ako súčasť komplexného liečebného programu. Liečbu musí začať odborník na liečbu ADHD, ako napríklad pediater, detský psychiater alebo psychiater. Diagnóza má byť stanovená v súlade s aktuálnymi kritériami DSM alebo odporúčaniami medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH.

U dospelých sa má potvrdiť prítomnosť symptómov ADHD, ktoré boli prítomné už v detstve. Je vhodné potvrdenie treťou stranou a Bitinex sa nemá začať podávať, ak je potvrdenie príznakov ADHD z detstva neisté. Diagnostika nemôže byť založená výhradne na základe prítomnosti jedného alebo niekoľkých symptómov ADHD. Na základe klinického zhodnotenia majú mať pacienti ADHD aspoň strednej závažnosti prejavujúce sa funkčným narušením aspoň strednej intenzity vo 2 alebo viacerých oblastiach (napr. sociálne, akademické a/alebo profesijné fungovanie), ktoré ovplyvňuje viaceré aspekty života jednotlivca.

Doplňujúce informácie pre bezpečné používanie tohto lieku: Komplexný liečebný program typicky zahŕňa psychologické, edukačné a sociálne opatrenia a je zameraný na stabilizáciu pacienta s behaviorálnym syndrómom, ktorý je charakterizovaný symptómami ako dlhodobá anamnéza krátkeho udržania pozornosti, roztržitosť, emočná labilita, impulzivita, stredne závažná až závažná hyperaktivita, drobné neurologické prejavy a abnormálne EEG. Schopnosť učiť sa môže, ale nemusí byť postihnutá.

Farmakologická liečba nie je indikovaná všetkým pacientom s týmto syndrómom a rozhodnutie o používaní lieku musí byť založené na starostlivom zhodnotení závažnosti symptómov pacienta a ich zhoršenia vo vzťahu k veku pacienta a pretrvávaniu symptómov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Bitinex sa môže podávať v jednej dávke denne ráno. U pacientov, ktorí pri užívaní Bitinexu v jednorazovej dennej dávke nedosiahli uspokojujúcu klinickú odpoveď (znášanlivosť [napr. nauzea alebo somnolencia] alebo účinnosť), môže byť užitočné rozdelenie tejto dávky do dvoch rovnakých dávok užívaných dvakrát denne, ráno a neskoro popoludní alebo podvečer.

### *Pediatrická populácia*

#### Dávkovanie u pediatrickej populácie s telesnou hmotnosťou do 70 kg:

Liečba Bitinexom sa má začať celkovou dennou dávkou približne 0,5 mg/kg. Začiatková dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je približne 1,2 mg/kg/deň (v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta a dostupných síl atomoxetínu). Pri dávkach prevyšujúcich 1,2 mg/kg/deň sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Bezpečnosť jednorazovej dávky prevyšujúcej 1,8 mg/kg/deň a celkovej dennej dávky prevyšujúcej 1,8 mg/kg sa systematicky nehodnotila. V niektorých prípadoch môže byť vhodné v liečbe pokračovať do dospelosti.

#### Dávkovanie u pediatrickej populácie, ktorej telesná hmotnosť presahuje 70 kg:

Liečba Bitinexom sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Začiatková dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia dávka je 80 mg. Pri dávkach vyšších ako 80 mg sa nepreukázal žiadny ďalší prínos. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazovej dávky nad 120 mg a celkovej dennej dávky väčšej ako 150 mg sa systematicky nehodnotila.

### *Dospelí*

Liečba Bitinexom sa má začať celkovou dennou dávkou 40 mg. Začiatková dávka sa má užívať minimálne 7 dní pred vzostupnou titráciou dávky podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Odporúčaná udržiavacia denná dávka je 80 mg až 100 mg. Maximálna odporúčaná celková denná dávka je 100 mg. Bezpečnosť jednorazových dávok nad 120 mg a celkových denných dávok nad 150 mg sa systematicky nehodnotila.

#### Doplňujúce informácie pre bezpečné používanie tohto lieku:

##### *Vyšetrenie pred liečbou:*

Pred predpísaním lieku je potrebné dôkladne poznať anamnézu a vykonať a zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta, vrátane krvného tlaku a srdcovej frekvencie (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Priebežné monitorovanie:*

Kardiovaskulárny stav pacienta sa má pravidelne monitorovať a krvný tlak a srdcová frekvencia sa majú zaznamenávať po každej úprave dávky a potom minimálne každých 6 mesiacov. U pediatrických pacientov sa odporúča zaznamenávanie hodnôt do percentilového grafu. U dospelých sa majú dodržiavať aktuálne odporúčané liečebné postupy pre hypertenziu (pozri časť 4.4).

##### *Ukončenie liečby:*

Počas klinického skúšania neboli opísané žiadne výrazné príznaky z vysadenia. V prípade významných nežiaducich účinkov môže byť atomoxetín vysadený náhle; inak sa má liek vysadzovať postupne počas vhodného časového obdobia.

Liečba Bitinexom nemusí byť časovo neobmedzená. Ak pacienti pokračujú v liečbe atomoxetínom dlhšie ako 1 rok, má sa uskutočniť opakované hodnotenie potreby liečby, hlavne ak sa u pacienta dosiahla stabilná a uspokojivá odpoveď.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia:*

Použitie atomoxetínu sa u pacientov starších ako 65 rokov systematicky neskúmalo.

#### *Porucha funkcie pečene:*

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) majú byť začiatkové i cieľové dávky znížené na 50 % odporúčanej dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) majú byť začiatkové i cieľové dávky znížené na 25 % odporúčanej dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek:*

Osoby v konečnom štádiu ochorenia obličiek mali vyššiu systémovú expozíciu atomoxetínu ako zdraví jedinci (nárast približne o 65 %), avšak po korekcii expozície na dávku v mg/kg sa medzi nimi nezaznamenal žiaden rozdiel. Bitinex možno teda podávať pacientom s ADHD v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ako aj s miernejšími stupňami renálnej insuficiencie, podľa odporúčaného režimu dávkovania. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek môže atomoxetín zhoršovať hypertenziu (pozri časť 5.2).

Približne 7 % belochov má genotyp zodpovedajúci nefunkčnému enzýmu CYP2D6 (tzv. pomalí metabolizéri CYP2D6). Pacienti s týmto genotypom sú exponovaní atomoxetínu niekoľkonásobne viac v porovnaní s pacientmi s funkčným enzýmom. Pomalí metabolizéri majú preto vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov (pozri časti 4.8 a 5.2). U pacientov s genotypom pomalého metabolizéra je preto vhodné zvážiť nižšiu začiatkovú dávku a pomalšiu titráciu.

#### *Pediatrická populácia do šiestich rokov:*

Bezpečnosť a účinnosť atomoxetínu u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené. Preto sa Bitinex nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov (pozri časť 4.4).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Bitinex sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Kapsuly sa nesmú otvárať a ich obsah sa nesmie vybrať a použiť akýmkoľvek iným spôsobom.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atomoxetín sa nemá užívať v kombinácii s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO). Atomoxetín sa nemá užívať minimálne dva týždne po prerušení liečby MAO. Liečba MAO sa nemá začať skôr ako dva týždne po vysadení atomoxetínu.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom s glaukómom s úzkym uhlom, pretože v klinických skúšaní sa podávanie atomoxetínu spájalo so zvýšeným výskytom mydriázy.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom so závažnými kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi poruchami (pozri časť 4.4 – Kardiovaskulárne účinky). Závažné kardiovaskulárne poruchy môžu zahŕňať ťažkú hypertenziu, srdcové zlyhanie, arteriálne okluzívne ochorenie, angínu, hemodynamicky signifikantnú vrodenú srdcovú chybu, kardiomyopatiu, infarkt myokardu, potenciálne život ohrozujúce arytmie a kanálopatie (poruchy spôsobené dysfunkciou iónových kanálov). Závažná cerebrovaskulárna porucha môže zahŕňať cerebrálnu aneurizmu alebo mŕtvicu.

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom s feochromocytómom alebo s anamnézou feochromocytómu (pozri časť 4.4 – Kardiovaskulárne účinky).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Suicídálne správanie:

U pacientov liečených atomoxetínom bolo hlásené suicídálne správanie (suicídálne pokusy a suicídálne myšlienky). V dvojito zaslepených klinických skúšaní sa suicídálne správanie vyskytovalo menej často, ale častejšie sa pozorovalo u detí a mladistvých liečených atomoxetínom v porovnaní s tými, čo boli liečení placebom, kde sa taký prípad neobjavil. U dospelých nebol

v dvojito zaslepených klinických skúšaníach rozdiel vo frekvencii výskytu suicidálneho správania medzi atomoxetínom a placebom. Pacienti liečení na ADHD majú byť starostlivo pozorovaní, najmä čo sa týka prítomnosti alebo zhoršenia suicidálneho správania.

#### Náhla smrť a už existujúce srdcové abnormality:

Náhla smrť bola hlásená u pacientov so štrukturálnymi srdcovými abnormalitami, ktorí užívali atomoxetín vo zvyčajných dávkach. Hoci niektoré závažné štrukturálne abnormality samotné nesú zvýšené riziko náhlej smrti, atomoxetín môžu pacienti so známou štrukturálnou srdcovou abnormalitou užívať len so zvýšenou opatrnosťou a po konzultácii s kardiológom.

#### Kardiovaskulárne účinky:

Atomoxetín môže ovplyvňovať srdcovú frekvenciu a krvný tlak. U väčšiny pacientov užívajúcich atomoxetín sa vyskytuje mierny nárast srdcovej frekvencie (v priemere < 10 pulzov za minútu) a/alebo zvýšenie krvného tlaku (v priemere < 5 mm Hg) (pozri časť 4.8).

Spoločné údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných klinických skúšaní s ADHD však ukazujú, že približne 8 – 12 % detí a dospievajúcich a 6 – 10 % dospelých vykazovalo významnejšie zmeny srdcovej frekvencie (20 a viac úderov za minútu) a krvného tlaku (15 – 20 mm Hg alebo viac). Analýza týchto údajov z klinických štúdií ukázala, že približne u 15 – 26 % detí a dospievajúcich a 27 – 32 % dospelých, ktorí vykazovali také zmeny krvného tlaku a srdcovej frekvencie počas liečby atomoxetínom, boli tieto nárasty nepretržité alebo progresívne. Dlhodobé nepretržité zmeny krvného tlaku môžu teoreticky prispievať k takým klinickým následkom, ako je hypertrofia myokardu.

Na základe týchto výsledkov, u pacientov, u ktorých sa zvažuje liečba atomoxetínom, je potrebné poznať podrobnú anamnézu a vykonať vstupné vyšetrenie, aby bolo možné posúdiť prítomnosť srdcových ochorení a zabezpečiť špeciálne kardiologické zhodnotenie, ak prvotné nálezy naznačujú predchádzajúce alebo súčasné ochorenie.

Odporúča sa merať srdcovú frekvenciu a krvný tlak a hodnoty zaznamenať pred začatím liečby, počas nej, po každej úprave dávky a potom minimálne každých 6 mesiacov, aby sa odhalil prípadný klinicky významný nárast. U pediatrických pacientov sa odporúča zaznamenávanie hodnôt do percentilového grafu. U dospelých sa majú dodržiavať súčasné odporúčané liečebné postupy pre hypertenziu.

Atomoxetín sa nemá používať u pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi poruchami (pozri časť 4.3 – Závažné kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne poruchy). Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých sa základný zdravotný stav môže zhoršiť zvýšením krvného tlaku a srdcovej frekvencie, napríklad pacienti s hypertenziou, tachykardiou či kardiovaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi chorobami.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby atomoxetínom objavia symptómy, ako sú palpitácie, námahová bolesť na hrudi, nevysvetliteľná synkopa, dyspnoe alebo iné symptómy svedčiacie o srdcovom ochorení, sa majú podrobiť okamžitému špecializovanému kardiologickému vyšetreniu.

Navyše u pacientov s vrodeným alebo získaným dlhým QT intervalom alebo s predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze sa musí atomoxetín podávať opatrne (pozri časti 4.5 a 4.8).

Keďže sa zaznamenali tiež prípady ortostatickej hypotenzie, atomoxetín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou pri stavoch, ktoré môžu predisponovať pacienta k hypotenzii, alebo v stavoch spojených s náhlou zmenou srdcového rytmu či náhlymi zmenami krvného tlaku.

#### Cerebrovaskulárne účinky:

Pacienti s ďalšími rizikovými faktormi pre cerebrovaskulárne stavy (ako sú anamnéza kardiovaskulárneho ochorenia, paralelne užívané lieky zvyšujúce krvný tlak) sa majú po začatí liečby atomoxetínom pri každej návšteve vyšetriť, či sa u nich neobjavili takéto neurologické prejavy a symptómy.

#### Účinky na pečeň:

Veľmi zriedkavo bolo spontánne hlásené poškodenie pečene, ktoré sa prejavilo zvýšením hepatálnych enzýmov a bilirubínu so žltackou. Takisto veľmi zriedkavo bolo hlásené ťažké poškodenie pečene vrátane zlyhania pečene. Liečba Bitinexom sa má prerušiť a nemá sa opätovne začať u pacientov so žltackou alebo laboratórne preukázaným poškodením pečene.

#### Psychotické alebo manické symptómy:

Psychotické alebo manické symptómy objavujúce sa počas liečby, ako sú napríklad halucinácie, bludné myslenie, mánia alebo agitácia u pacientov bez predošlej anamnézy psychotických porúch alebo mánie, môžu byť spôsobené užívaním bežných dávok atomoxetínu. Ak sa takéto symptómy objavia, treba brať na zreteľ možnosť, že je to zapríčinené atomoxetínom a zvážiť prerušenie liečby. Nemôže byť vylúčená možnosť, že Bitinex spôsobí zhoršenie už existujúcich psychotických alebo manických symptómov.

#### Agresívne správanie, hostilita alebo emočná labilita:

V klinických skúšaní u detí, dospelých a dospelých liečených atomoxetínom bola v porovnaní s placebom častejšie pozorovaná hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a zlosť). Emočná labilita bola v klinických skúšaní častejšie pozorovaná u detí liečených atomoxetínom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Vo všeobecnosti musia byť pacienti starostlivo sledovaní kvôli zhoršeniu agresívneho správania, hostility alebo emočnej lability.

U pediatrických pacientov boli hlásené závažné prípady vrátane hlásení o fyzickom napadnutí alebo vyhrážaní sa a myšlienkach na ublíženie iným. Rodiny a opatrovatelia pediatrických pacientov liečených atomoxetínom majú byť poučení, aby okamžite upozornili zdravotníckeho pracovníka, ak zaznamenajú významné zmeny nálady alebo vzorcov správania, najmä po začatí liečby alebo zmene dávky. Lekári majú zhodnotiť potrebu úpravy dávky alebo prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli zmeny správania.

#### Možné alergické reakcie:

Hoci menej časté, u pacientov užívajúcich atomoxetín sa zaznamenali alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií, vyrážky, angioneurotického opuchu a žihľavky.

#### Podráždenie oka:

Kapsuly nie sú určené na otvorenie. Atomoxetín dráždi oči. V prípade, že sa obsah kapsúl dostane do kontaktu s okom, postihnuté oko sa musí okamžite vypláchnuť vodou a treba vyhľadať lekársku pomoc. Ruky a ktorýkoľvek kontaminovaný povrch sa musí čo najskôr umyť.

#### Záchvaty:

Možným rizikom pri liečbe atomoxetínom sú epileptické záchvaty. U pacientov so záchvatmi v anamnéze sa liečba atomoxetínom musí začínať opatrne. Ak sa u pacienta objavia záchvaty alebo sa zvýši ich frekvencia a nie je určená žiadna iná príčina, je nutné zvážiť vysadenie atomoxetínu.

#### Sérotonínový syndróm:

Sérotonínový syndróm bol hlásený pri súbežnom užívaní atomoxetínu s inými sérotonergickými liekmi (napr. inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu [SNRI], selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu [SSRI], ostatné SNRI, triptány, opioidy a tricyklické a tetracyklické antidepresíva). Ak je potrebné súbežné užívanie atomoxetínu so sérotonergickým liekom, je dôležité rýchle rozpoznanie príznakov sérotonínového syndrómu. Tieto príznaky môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na serotonínový syndróm, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov

#### Rast a vývin:

Počas liečby atomoxetínom je potrebné sledovať telesný rast a vývin u detí a dospelých. Pacienti, ktorí si vyžadujú dlhodobé liečenie, sa majú starostlivo monitorovať, pričom u detí a dospelých, ktorí nedosahujú uspokojivé výsledky prírastku telesnej výšky či hmotnosti, je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo prerušenie terapie.

Klinické údaje nenaznačujú, že by mal atomoxetín škodlivý účinok na kognitívne funkcie alebo na sexuálne dozrievanie, avšak množstvo dostupných údajov týkajúcich sa dlhodobej liečby je obmedzené. Preto sa majú pacienti vyžadujúci dlhodobú liečbu starostlivo sledovať.

Novo prepuknutá alebo zhoršujúca sa komorbidná depresia, úzkosť a tiky:

V kontrolovanej štúdii s pediatrickými pacientmi s ADHD a komorbidnými chronickými motorickými tikmi alebo s Tourettovým syndrómom pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie tikov v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V kontrolovanej štúdii s dospelými pacientmi s ADHD a komorbidnou veľkou depresívnou poruchou, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie depresie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V dvoch kontrolovaných štúdiách (jednej s pediatrickými pacientmi a jednej s dospelými pacientmi) s pacientmi s ADHD a komorbidnými úzkostnými poruchami, pacienti liečení atomoxetínom nezaznamenali zhoršenie úzkosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

V hláseniach po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady úzkosti a depresie alebo depresívnej nálady zriedkavo a tiky veľmi zriedkavo u pacientov liečených atomoxetínom (pozri časť 4.8).

Pacienti s ADHD liečení atomoxetínom sa majú sledovať, či sa u nich neobjavia alebo nezhoršujú úzkostné symptómy, depresívne nálady a depresie alebo tiky.

Pediatrická populácia do šiestich rokov:

Atomoxetín sa nemá podávať pacientom mladším ako 6 rokov, pretože jeho účinnosť a bezpečnosť neboli v tejto vekovej skupine stanovené.

Ďalšie terapeutické použitie:

Atomoxetín nie je indikovaný na liečbu ťažkých depresívnych epizód a/alebo úzkosti, pretože výsledky klinických skúšaní, ktoré sa pri týchto poruchách konali u dospelých bez prítomnosti ADHD, nepreukázali žiadny účinok v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Účinky iných liekov na atomoxetín*

**IMAO:**

Atomoxetín sa nemá používať spolu s IMAO (pozri časť 4.3).

*Inhibítory CYP2D6 (SSRI (napr. fluoxetín, paroxetín), chinidín, terbinafín):*

U pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže expozícia atomoxetínu 6- až 8-násobne zvýšiť a  $C_{ss\ max}$  môže byť 3 až 4-krát vyššia, pretože sa metabolizuje cestou CYP2D6. Pomalšia titrácia a konečné nižšie dávky atomoxetínu môžu byť nevyhnutné u tých pacientov, ktorí už užívajú lieky inhibujúce enzým CYP2D6. V prípade, že je inhibítor CYP2D6 predpísaný alebo vysadený po dosiahnutí vhodnej dávky atomoxetínu, má sa pre možnú potrebu úpravy dávky znovu zhodnotiť klinická odpoveď a znášanlivosť.

Opatrnosť je potrebná pri kombinácii atomoxetínu so silnými inhibítormi enzýmov cytochrómu P450 iných ako CYP2D6 u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, pretože nie je známe riziko klinicky relevantného vzostupu expozície atomoxetínu *in vivo*.

*Salbutamol (alebo ďalšie beta<sub>2</sub> agonisty):*

Atomoxetín sa má s opatrnosťou podávať pacientom liečeným vysokou dávkou nebulizovaného či systémovo podávaného (perorálne či intravenózne) salbutamolu (alebo iných beta<sub>2</sub> agonistov), pretože sa môžu znásobiť účinky na kardiovaskulárny systém.

Zistili sa protichodné výsledky týkajúce sa tejto interakcie. Systémovo podávaný salbutamol (600 mikrogramov *i. v.* počas 2 hodín) v kombinácii s atomoxetínom (60 mg dvakrát denne počas 5 dní) indukoval zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Tento účinok bol najzreteľnejší po začiatočnom paralelnom podaní salbutamolu a atomoxetínu, ale po 8 hodinách sa vrátili hodnoty k východiskovým. V štúdií so zdravými dospelými aziatmi, ktorí boli extenzívnymi metabolizérmi atomoxetínu, sa však účinky na krvný tlak a frekvenciu srdca pri štandardnej inhalovanej dávke salbutamolu (200 mikrogramov) nezvýšili ani pri krátkodobom súčasnem podaní atomoxetínu (80 mg jedenkrát denne počas 5 dní). Rovnako srdcová frekvencia po viacnásobnej inhalácii salbutamolu (800 mikrogramov) bola podobná v prítomnosti alebo neprítomnosti atomoxetínu.

Pozornosť treba venovať monitorovaniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku a možno bude potrebné upraviť dávku buď atomoxetínu alebo salbutamolu (alebo iných beta<sub>2</sub> agonistov) v prípade, že pri súbežnom podaní týchto liekov signifikantne vzrastie srdcová frekvencia a krvný tlak.

Existuje možnosť zvýšeného rizika predĺženia QT intervalu, ak je atomoxetín podávaný spolu s inými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval (akými sú neuroleptiká, antiarytmiká triedy IA a III, moxifloxacín, erytromycín, metadón, meflochín, tricyklické antidepresíva, lítium alebo cisaprid), liekmi, ktoré môžu narušiť rovnováhu elektrolytov (ako sú tiazidové diuretiká) a liekmi, ktoré inhibujú CYP2D6.

Pri užívaní atomoxetínu sú potenciálnym rizikom epileptické záchvaty. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré znižujú prah epileptických záchvatov (ako sú tricyklické antidepresíva alebo SSRI, neuroleptiká, fenotiazíny alebo butyrofenón, meflochín, chlorochín, bupropión alebo tramadol), je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Navyše je potrebná opatrnosť pri ukončení súbežného podávania s benzodiazepínmi vzhľadom k možným záchvatom z vysadenia.

#### *Sérotonergické lieky:*

Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou v kombinácii so sérotonergickými liekmi, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), opioidmi ako je tramadol a tetracyklickými či tricyklickými antidepresívami, pretože sa zvyšuje riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

#### *Antihypertenzívne lieky:*

Atomoxetín sa má užívať opatrne s antihypertenzívnymi liekmi. Kvôli možnému zvýšeniu tlaku krvi môže atomoxetín znížiť účinnosť antihypertenzív/liekov na liečbu hypertenzie. Pozornosť sa má venovať monitorovaniu krvného tlaku a v prípade signifikantných zmien krvného tlaku sa má liečba atomoxetínom alebo antihypertenzívami prehodnotiť a upraviť.

#### *Vazopresíva a lieky na zvýšenie krvného tlaku:*

V súvislosti s možnými zosilnenými účinkami na krvný tlak sa má atomoxetín podávať spolu s vazopresívami alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku (napr. salbutamol), opatrne. Pozornosť treba venovať monitorovaniu krvného tlaku a v prípade signifikantných zmien v hodnotách krvného tlaku treba prehodnotiť a upraviť liečbu či už atomoxetínom alebo vazopresívami.

#### *Lieky s účinkom na noradrenalín:*

Lieky, ktoré pôsobia na noradrenalín, sa majú s ohľadom na potenciál aditívnych alebo synergických farmakologických účinkov podávať súčasne s atomoxetínom s opatrnosťou. Patria sem napríklad antidepresíva ako imipramín, venlafaxín a mirtazapín, alebo dekonjestíva pseudoefedrín alebo fenylefrín.

#### *Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka:*

Lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka (hydroxid horečnatý/hydroxid hlinitý, omeprazol), nemali žiadny vplyv na biologickú dostupnosť atomoxetínu.

#### *Lieky, ktoré sa silno viažu na proteíny plazmy:*



Boli vykonané štúdie *in vitro* s atomoxetínom a ďalšími liekmi so silnou väzbou na proteíny v terapeutických koncentráciách, ktoré sledovali vytesňovanie liekov. Warfarín, kyselina acetylsalicylová, fenytoín alebo diazepam neovplyvnili väzbu atomoxetínu na ľudský albumín. Podobne atomoxetín nijako neovplyvnil väzbu týchto látok na ľudský albumín.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Štúdie na zvieratách všeobecne nenaznačujú priame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu (pozri časť 5.3). Klinické údaje o podávaní atomoxetínu v gravidite sú obmedzené. Tieto údaje nie sú dostatočné na to, aby mohli naznačiť alebo vylúčiť spojenie medzi atomoxetínom a nežiaducim vplyvom na graviditu a/alebo laktáciu. Atomoxetín sa nemá užívať v gravidite, ak potenciálny prínos neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

##### Dojčenie

Atomoxetín a/alebo jeho metabolity sa u potkanov vylučovali do mlieka. Nie je známe, či sa atomoxetín vylučuje do ľudského materského mlieka. Pre nedostatok údajov je nutné vyvarovať sa podávaniu atomoxetínu počas dojčenia.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sú obmedzené. Atomoxetín má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Atomoxetín sa v porovnaní s placebom spájal s vyšším výskytom únavy, spavosti a závratu u pediatrických a dospelých pacientov. Pacientom je nutné odporučiť, aby boli opatrní, ak vedú vozidlá alebo obsluhujú nebezpečné stroje, až kým si nebudú dostatočne istí, že ich výkon nie je ovplyvnený atomoxetínom.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Pediatrická populácia

##### *Súhrn bezpečnostného profilu*

U pediatrických pacientov v placebom kontrolovaných skúšaní sa nežiaduce udalosti, ako sú bolesť hlavy, bolesť brucha<sup>1</sup> a pokles chuti do jedla, najčastejšie spájali s atomoxetínom a udávalo ich asi 19 %, 18 % a 16 % pacientov v uvedenom poradí; tieto však zriedka viedli k prerušeniu užívania lieku (pomer prerušení : 0,1 % kvôli bolestiam hlavy, 0,2 % kvôli bolesti brucha a 0,0 % kvôli poklesu chuti do jedla). Bolesť brucha a znížená chuť do jedla sú zvyčajne prechodné.

V súvislosti s poklesom chuti do jedla zaznamenali niektorí pacienti na začiatku liečby spomalenie rastu, ako z hľadiska hmotnosti, tak aj výšky. Celkovo však po počiatočnom poklese hmotnosti a znížení výškového prírastku došlo u pacientov dlhodobo liečených atomoxetínom k návratu na priemerné úvodné hodnoty hmotnosti a výšky predpokladané u danej skupiny.

Vyskytnúť sa môžu pocity nevoľnosti, vracanie a ospalivosť<sup>2</sup> a to u okolo 10 % až 11 % pacientov, predovšetkým počas prvého mesiaca liečby. Tieto epizódy boli, čo sa týka závažnosti, zvyčajne iba mierne až stredne závažné, boli prechodné a nevedli k významnému počtu prípadov prerušenia liečby (miera prerušení  $\leq 0,5$  %).

V oboch, s pediatrickými aj dospelými pacientmi, placebom kontrolovaných skúšaní sa u pacientov užívajúcich atomoxetín zaznamenal nárast srdcovej frekvencie a systolického a diastolického krvného tlaku (pozri časť 4.4).

V súvislosti s účinkom tohto lieku na noradrenergický tonus, pacienti užívajúci atomoxetín udávali výskyt ortostatickej hypotenzie (0,2 %) a synkopy (0,8 %). Atomoxetín sa má používať s opatrnosťou pri akomkoľvek stave, ktorý môže predisponovať k hypotenzii.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických skúšaníach a zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich.

*Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií*

Odhad frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

| Klasifikácia podľa orgánových systémov                 | Veľmi časté                                   | Časté  | Menej časté   | Zriedkavé                  | Neznáme   |
|--|---|--|---|----------------------------|-----------|
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    | pokles chuti do jedla                         | anorexia (strata chuti do jedla)   |   |                            |           |
| <b>Psychické poruchy</b>                               |   | podráždenosť, výkyvy nálad, nespavosť <sup>3</sup> , agitácia*, úzkosť, depresia a depresívna nálada*, tiky* | udalosti vzťahujúce sa k samovražde, agresivita, hostilita, emočná labilita*, psychózy (vrátane halucinácií)* |                            | bruxizmus |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       | bolesti hlavy, spavosť <sup>2</sup>           | závraty  | mdloba, trasľavosť, migréna, parestézia*, znížená citlivosť*, epileptické záchvaty**                          |                            |           |
| <b>Poruchy oka</b>                                     |   | mydriáza   | neostré videnie   |                            |           |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |   |  | palpitácie, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu**   |                            |           |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |   |  |   | Raynaudov fenomén          |           |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |   |  | dyspnoe (pozri časť 4.4)  |                            |           |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | bolesť brucha <sup>1</sup> , vracanie, nauzea | zápcha, dyspepsia  |   |                            |           |
| <b>Poruchy pečene</b>                                  |   |  | zvýšenie hodnôt   | abnormálne/zvýšené hodnoty |           |

|   |   |   |                                 |  |  |
|---|---|---|---------------------------------|--|--|
| <b>a žľových ciest</b>                            |   |   | krvného bilirubínu*             | testov pečeňových funkcií, žltacka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene* |  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>          |   | dermatitída, pruritus, vyrážka                    | hyperhidróza, alergické reakcie |  |  |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>          |   |   |                                 | močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču   |  |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>   |   |   |                                 | priapizmus, bolesť mužských pohlavných orgánov   |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> |   | únavu, letargia, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4) | asténia                         |  |  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>           | zvýšenie krvného tlaku <sup>4</sup> , zvýšenie srdcovej frekvencie <sup>4</sup> | pokles hmotnosti                                  |                                 |  |  |

<sup>1</sup> zahŕňa tiež bolesť v hornej časti brucha, žalúdočné ťažkosti, brušné a epigastrické ťažkosti

<sup>2</sup> zahŕňa tiež útlm

<sup>3</sup> zahŕňa skorú, strednú a neskorú (skoré ranné prebúdzanie) nespavosť

<sup>4</sup> zistené hodnoty srdcovej frekvencie a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií

\* Pozri časť 4.4

\*\* Pozri časť 4.4 a časť 4.5

#### CYP2D6 pomalí metabolizéri (PM):

Nasledujúce nežiaduce udalosti sa vyskytli aspoň u 2 % pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6 a boli štatisticky významne častejšie u PM ako u extenzívnych metabolizérov CYP2D6 (EM): pokles chuti do jedla (24,1 % PM, 17,0 % EM); kombinovaná nespavosť (zahŕňajúca nespavosť, strednú nespavosť a skorú nespavosť; 14,9 % PM; 9,7 % EM); kombinovaná depresia (vrátane depresie, veľkej depresie, depresívnych symptómov, depresívnej nálady a dysfórie; 6,5 % PM a 4,1 % EM), úbytok hmotnosti (7,3 % PM a 4,4 % EM), zápcha (6,8 % PM, 4,3 % EM); tremor (4,5 % PM, 0,9 % EM); útlm (3,9 % PM, 2,1 % EM); exkoriácia (3,9 % PM, 1,7% EM); enuréza (3,0 % PM, 1,2 % EM); konjunktivitída (2,5 % PM, 1,2 % EM); synkopa (2,5 % PM, 0,7 % EM); skoré ranné prebúdzanie (2,3 % PM, 0,8 % EM); mydriáza (2,0 % PM, 0,6 % EM). Nasledujúca udalosť nedosiahla vyššie uvedené kritériá, je však pozoruhodná: generalizovaná úzkostná porucha (0,8 % PM, 0,1 % EM). V skúšaníach trvajúcich do 10 týždňov bol navyše pokles hmotnosti výraznejší u PM pacientov (priemer 0,6 kg u EM a 1,1 kg u PM).

#### Dospelí:

*Súhrn bezpečnostného profilu*

V klinických štúdiách s ADHD u dospelých pacientov mali v priebehu liečby atomoxetínom najvyššiu frekvenciu nežiaducich účinkov nasledujúce triedy orgánových systémov: gastrointestinálny, nervový systém a psychické poruchy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky ( $\geq 5\%$ ) boli pokles chuti do jedla (14,9 %), nespavosť (11,3 %), bolesť hlavy (16,3 %), sucho v ústach (18,4 %) a nauzea (26,7 %). Väčšina týchto nežiaducich účinkov bola mierna alebo stredne závažná a udalosti najčastejšie popisované ako závažné boli nauzea, nespavosť, únava a bolesť hlavy. Ťažkosť s retenciou moču alebo močenie s oneskoreným začiatkom u dospelých možno považovať za potenciálne súvisiace s atomoxetínom.

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov vychádza z hlásení nežiaducich udalostí a výsledkov laboratórnych vyšetrení v klinických skúšaníach a zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh u dospelých pacientov.

*Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií*

Odhad frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

| Klasifikácia podľa orgánových systémov   | Veľmi časté            | Časté   | Menej časté   | Zriedkavé                       |
|--|------------------------|---|---|---------------------------------|
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>      | pokles chuti do jedla  |   |   |                                 |
| <b>Psychické poruchy</b>                 | nespavosť <sup>2</sup> | agitácia*, pokles libida, poruchy spánku, depresia a depresívna nálada*, úzkosť | udalosti vzťahujúce sa k samovražde*, agresivita, hostilita, emočná labilita*, nepokoj, tiky* | psychózy (vrátane halucinácií)* |
| <b>Poruchy nervového systému</b>         | bolesť hlavy           | závraty, dysgeúzia, parestézia, somnolencia (vrátane sedácie), tremor           | synkopa, migréna, znížená citlivosť*  | epileptické záchvaty**          |
| <b>Poruchy oka</b>                       |                        |   | neostré videnie   |                                 |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b> |                        | palpitácie, tachykardia   | predĺženie QT intervalu **  |                                 |
| <b>Poruchy ciev</b>                      |                        | sčervenenie, návaly tepla   | chlad okrajových častí tela   | Raynaudov fenomén               |

|   |   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>  |   |  | dyspnoe (pozri časť 4.4)   |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>              | sucho v ústach, nauzea  | bolesti brucha <sup>1</sup> , zápcha, dyspepsia, flatulencia, vracanie                                 |  |  |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                  |   |  |  | abnormálne/zvýšené hodnoty testov pečňových funkcií, žltáčka, hepatitída, poškodenie pečene, akútne zlyhanie pečene, zvýšenie hodnôt krvného bilirubínu* |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                |   | dermatitída, hyperhidróza, vyrážka   | alergické reakcie <sup>4</sup> , pruritus, žihľavka                |  |
| <b>Poruchy pohybového systému a spojivového tkaniva</b> |   |  | svalové kŕče   |  |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                |   | dyzúria, polakizúria, močenie s oneskoreným začiatkom, retencia moču                                   | nutkanie na močenie  |  |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>         |   | dysmenorea, poruchy ejakulácie, erektilná dysfunkcia, prostatitída, bolesť mužských pohlavných orgánov | zlyhanie ejakulácie, nepravidelná menštruácia, abnormálny orgazmus | priapizmus   |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>       |   | asténia, únava, letargia, zimnica, panické pocity, podráždenosť, smäd                                  | pocit chladu, bolesť na hrudi (pozri časť 4.4)                     |  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                 | zvýšenie krvného tlaku <sup>3</sup> , zvýšenie srdcovej frekvencie <sup>3</sup> | pokles hmotnosti   |  |  |

<sup>1</sup> Zahŕňa tiež bolesť v hornej časti brucha, žalúdočné ťažkosti, brušné a epigastrické ťažkosti

<sup>2</sup> Tiež zahŕňa skorú, strednú a neskorú (skoré ranné prebúdzanie) nespavosť

<sup>3</sup> zistené hodnoty srdcovej frekvencie a krvného tlaku vychádzajú z meraní vitálnych funkcií

<sup>4</sup> Zahŕňa anafylaktickú reakciu a angioneurotický opuch.

\* Pozri časť 4.4

\*\* Pozri časť 4.4 a časť 4.5

### Pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sa vyskytli u najmenej 2 % pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6, a to štatisticky významne častejšie u PM ako u extenzívnych metabolizérov CYP2D6 (EM): neostré videnie (3,9 % PM, 1,3 % EM), sucho v ústach (34,5 % PM, 17,4 % EM), zápcha (11,3 % PM, 6,7 % EM), panické pocity (4,9 % PM, 1,9 % EM), pokles chuti do jedla (23,2 % PM, 14,7 % EM), tremor (5,4 % PM, 1,2 % EM), nespavosť (19,2 % PM, 11,3 % EM), poruchy spánku (6,9 % PM, 3,4 % EM), stredná nespavosť (5,4 % PM, 2,7 % EM), neskorá nespavosť (3 % PM, 0,9 % EM), retencia moču (5,9 % PM, 1,2 % EM), erektilná dysfunkcia (20,9 % PM, 8,9 % EM), poruchy ejakulácie (6,1 % PM, 2,2 % EM), hyperhidróza (14,8 % PM, 6,8 % EM), pocit chladu periférnych častí tela (3 % PM, 0,5 % EM).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

### Prejavy a symptómy

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli hlásenia o nefatálnych akútnych a chronických predávkovaniach samotným atomoxetínom. Najčastejšie udávanými symptómami v súvislosti s akútnym a chronickým predávkovaním boli gastrointestinálne symptómy, somnolencia, závrat, trasľavosť a neobvyklé správanie. Bola hlásená aj hyperaktivita a agitácia. Tiež sa pozorovali prejavy a symptómy zodpovedajúce miernej až strednej aktivácii sympatického nervového systému (napr. tachykardia, zvýšenie krvného tlaku, mydriáza, sucho v ústach) a boli hlásené svrbenie a vyrážka. Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná. V niektorých prípadoch predávkovania zahŕňajúcich atomoxetín boli hlásené epileptické záchvaty a veľmi zriedkavo predĺženie QT intervalu a sérotonínový syndróm. Tiež boli hlásené prípady fatálneho, akútneho predávkovania zahŕňajúceho spoločné požitie atomoxetínu a aspoň jedného ďalšieho lieku.

Existujú len obmedzené skúsenosti s predávkovaním atomoxetínom v klinických štúdiách.

### Liečba

Je potrebné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Aktívne uhlie môže byť užitočné na obmedzenie absorpcie, ak ho pacient užije do 1 hodiny od požitia lieku. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca a všetky vitálne funkcie spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Pacient má byť pozorovaný minimálne 6 hodín. Keďže atomoxetín sa vo veľkej miere viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by dialýza mala v liečbe predávkovania význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, centrálné pôsobiace sympatomimetiká, ATC kód: N06BA09.

### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Atomoxetín je vysoko selektívny a silný inhibitor presynaptického noradrenergického transportéra, čo je jeho predpokladaný mechanizmus účinku bez priameho ovplyvnenia transportérov sérotonínu alebo dopamínu. Atomoxetín má minimálnu afinitu k iným noradrenergickým receptorom, či iným

transportérom alebo receptorom neurotransmitterov. Atomoxetín má dva hlavné oxidačné metabolity: 4-hydroxyatomoxetín a N-demetylatomoxetín. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín v úlohe inhibítora transportéra noradrenalínu, ale na rozdiel od atomoxetínu, tento metabolit tiež vykazuje určitú inhibičnú aktivitu na sérotonínový transportér. Je však pravdepodobné, že účinok na sérotonínový transportér je minimálny, pretože väčšina 4-hydroxyatomoxetínu je ďalej metabolizovaná, takže v plazme cirkuluje v oveľa menších koncentráciách (1 % koncentrácia atomoxetínu u extenzívnych metabolizérov a 0,1 % koncentrácia atomoxetínu u pomalých metabolizérov). N-demetylatomoxetín má podstatne nižšiu farmakologickú aktivitu ako atomoxetín. V rovnovážnom stave cirkuluje v plazme u extenzívnych metabolizérov v nižších koncentráciách a u pomalých metabolizérov v koncentráciách porovnateľných s materským liečivom.

Atomoxetín nie je psychostimulancium a nie je derivátom amfetamínu. V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu sledujúcej potenciál pre zneužitie u dospelých, v ktorej sa porovnávali účinky atomoxetínu a placeba, nebola u atomoxetínu taká odpoveď, ktorá by poukazovala na stimulačné či euforizačné vlastnosti.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Pediatrická populácia

Atomoxetín bol hodnotený v skúšaní, ktorých sa zúčastnilo viac ako 5 000 detí a dospelých s ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe ADHD sa pôvodne zistila v šiestich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní v dĺžke trvania šesť až deväť týždňov. Prejavy a symptómy ADHD sa vyhodnocovali porovnaním priemernej zmeny od bazálneho po výsledný stav u pacientov liečených atomoxetínom a pacientov liečených placebom. V každom z týchto šiestich skúšaní bol atomoxetín v redukcii prejavov a symptómov ADHD štatisticky významne účinnejší ako placebo.

Okrem toho sa preukázala účinnosť atomoxetínu pri udržaní symptómovej odpovede a to v jednoročnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s viac ako 400 deťmi a dospelými, ktoré sa realizovalo predovšetkým v Európe (približne 3-mesačná akútna otvorená liečba, po ktorej nasledovala 9-mesačná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná udržiavacia liečba). Pomer pacientov, u ktorých došlo po 1 roku k relapsu ochorenia, bol 18,7 % a 31,4 % (pre atomoxetín a placebo, v uvedenom poradí). Po 1 roku liečby atomoxetínom pacienti, ktorí pokračovali v jeho užívaní ešte ďalších 6 mesiacov, vykazovali menšiu pravdepodobnosť relapsu či čiastočného návratu symptómov oproti pacientom, ktorí prerušili aktívnu liečbu a prešli na placebo (2 % verus 12 % v uvedenom poradí). U detí a dospelých sa má pri dlhodobej liečbe pravidelne hodnotiť jej prínos.

Atomoxetín bol účinný pri podávaní v jednej dávke denne, aj pri podávaní v rozdelenej dávke ráno a neskoro popoludní/podvečer. Atomoxetín podávaný raz denne preukázal štatisticky významne vyšší účinok na redukcii závažnosti symptómov ADHD oproti placebu podľa hodnotenia učiteľov a rodičov.

#### *Štúdie s aktívnym komparátorom:*

V randomizovanej dvojito zaslepenej 6-týždňovej pediatrickej štúdiu s paralelnou skupinou na preverenie neinferiority atomoxetínu v porovnaní s metylfenidátovým komparátorom s predĺženým uvoľňovaním komparátor vykázal lepšie pomery odpovedí oproti atomoxetínu. Percentuálne vyjadrenie pacientov odpovedajúcich na liečbu bolo 23,5 % (placebo), 44,6 % (atomoxetín) a 56,4 % (metylfenidát). V oboch prípadoch, atomoxetín aj komparátor, mali štatisticky vyšší účinok oproti placebu a metylfenidát bol štatisticky účinnejší ako atomoxetín ( $p = 0,016$ ). Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti, ktorí neodpovedali na stimuláciu.

#### Dospelá populácia

Atomoxetín bol hodnotený v klinických skúšaní u vyše 4 800 dospelých, ktorí vyhovelí diagnostickým kritériám DSM-IV pre ADHD. Akútna účinnosť atomoxetínu v liečbe dospelých bola potvrdená v šiestich randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných skúšaní v dĺžke trvania od desiatich do šestnástich týždňov. Príznaky a prejavy ADHD boli hodnotené porovnaním priemernej zmeny medzi počiatočným a výsledným stavom u pacientov liečených

atomoxetínom alebo placebom. V každom z týchto šiestich skúšaní bol atomoxetín štatisticky signifikantne účinnejší ako placebo v znížení príznakov a prejavov ADHD (tabuľka X). V porovnaní s pacientmi liečenými placebom došlo u pacientov liečených atomoxetínom vo všetkých 6 akútnych štúdiách k štatisticky signifikantnému zlepšeniu celkovej závažnosti ochorenia podľa škály CGI-S (Clinical Global Improvement - Severity) na konci štúdie a vo všetkých 3 akútnych štúdiách, v ktorých bol tento parameter sledovaný, aj k štatisticky významnému zlepšeniu fungovania spojeného s ADHD (tabuľka X). Dlhodobá účinnosť sa potvrdila v 2 šesťmesačných placebom kontrolovaných štúdiách, ale nebola dokázaná v tretej štúdií (tabuľka X).

**Tabuľka X: Priemerné zmeny parametrov účinnosti v placebom kontrolovaných štúdiách**

| Zmeny medzi začiatočným a konečným stavom u pacientov s najmenej jednou následnou odmeranou hodnotou (LOCF) |        |     |  |           |                 |           |                 |           |
|---|--------|-----|--|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| Štúdiá  | Liečba | N   | CAARS-Inv: SV alebo AISRS <sup>a</sup> |           | CGI-S           |           | AAQoL           |           |
|   |        |     | Priemerná zmena                        | p-hodnota | Priemerná zmena | p-hodnota | Priemerná zmena | p-hodnota |
| <b>Akútne štúdie</b>  |        |     |  |           |                 |           |                 |           |
| 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            |           |
| <b>Dlhodobé štúdie</b>  |        |     |  |           |                 |           |                 |           |
| 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            |           |                 |           |

Skratky: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoxetín; CAARS-Inv: SV = Connors 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.

<sup>a</sup> Škály príznakov ADHD; výsledky pri štúdií LYBY sú zo škály AISRS; výsledky ostatných štúdií sú zo škály CAARS-Inv: SV.

V analýzach senzitivity s použitím metódy „baseline-observation-carried-forward“ u pacientov, ktorí nemali žiadne následné meranie (t. j. všetci liečení pacienti), boli výsledky konzistentné s výsledkami v tabuľke X.

V analýzach klinicky významnej odpovede s použitím rôznych *a priori* a *post hoc* definícií mali pacienti liečení atomoxetínom vo všetkých 6 akútnych a oboch úspešných dlhodobých štúdiách konzistentne štatisticky signifikantne vyššie miery terapeutickú odpovede ako pacienti liečení placebom (tabuľka Y).

**Tabuľka Y: Počet (n) a percento pacientov, ktorí splnili kritériá liečebnej odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách**



| Skupina<br>Liečba                          | Odpoveď definovaná ako zlepšenie o aspoň 1 bod CGI-S |              |           | Odpoveď definovaná ako 40 % zlepšenie CAARS-Inv: SV na konci |              |           |
|--|--|--------------|-----------|--|--------------|-----------|
|  | N  | n (%)        | p-hodnota | N  | n (%)        | p-hodnota |
| <b>Zlúčené akútne štúdie<sup>a</sup></b>   |  |              |           |  |              |           |
| ATX  | 640  | 401 (62,7 %) | < 0,001   | 841  | 347 (41,3 %) | < 0,001   |
| PBO  | 652  | 283 (43,4 %) |           | 851  | 215 (25,3 %) |           |
| <b>Zlúčené dlhodobé štúdie<sup>a</sup></b> |  |              |           |  |              |           |
| ATX  | 758  | 482 (63,6 %) | < 0,001   | 663  | 292 (44,0 %) | < 0,001   |
| PBO  | 611  | 301 (49,3 %) |           | 557  | 175 (31,4 %) |           |

<sup>a</sup> Obsahuje všetky štúdie z tabuľky X okrem: Analýza akútnej odpovede CGI-S neobsahuje 2 štúdie u pacientov s komorbidnými poruchami (LYBY, LYDQ); Analýza akútnej odpovede CAARS neobsahuje 1 štúdiu, v ktorej sa škála CAARS nepoužila (LYBY).

Do dvoch z akútnych štúdií boli zaradení pacienti trpiaci ADHD a komorbidným alkoholizmom alebo sociálnou úzkostnou poruchou a v oboch týchto štúdiách sa príznaky ADHD zlepšili. V štúdií s komorbidným alkoholizmom nebol rozdiel medzi atomoxetínom a placebom vo vzťahu k užívaniu alkoholu. V štúdií s komorbidnou úzkostnou poruchou pri liečbe atomoxetínom nedošlo k zhoršeniu komorbidnej úzkosti.

Účinnosť atomoxetínu v udržaní symptómovej odpovede bola dokázaná v štúdií, v ktorej po počiatočnom 24-týždňovom období aktívnej liečby boli pacienti spĺňajúci kritériá klinicky významnej odpovede (definovanej zlepšením škály CAARS-Inv: Sv a škály CGI-S) randomizovaní na dvojito zaslepenú liečbu atomoxetínom alebo placebom po dobu ďalších 6 mesiacov. Na konci 6-mesačného obdobia splnila kritériá klinicky významnej odpovede väčšia časť pacientov liečených atomoxetínom než placebom (64,3 % oproti 50,0 %;  $p = 0,001$ ). Pacienti liečení atomoxetínom preukázali štatisticky významne lepšie udržanie funkčnosti v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, čo bolo dokázané menšou priemernou zmenou celkového skóre škály Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) v intervale 3 mesiacov ( $p = 0,003$ ) a 6 mesiacov ( $p = 0,002$ ).

#### QT/QTc štúdia

Z podrobnej QT/QTc štúdie uskutočnenej so zdravými dospelými jedincami, ktorí sú pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6 a dostávali dávky do 60 mg atomoxetínu dvakrát denne vyplýva, že pri predpokladanej maximálnej koncentrácii sa účinok atomoxetínu na QTc interval signifikantne nelíšil od placeba. Pri zvýšenej koncentrácii atomoxetínu došlo k miernemu predĺženiu QTc intervalu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atomoxetínu u detí a dospelievajúcich je obdobná ako u dospelých. Farmakokinetika atomoxetínu u detí mladších ako 6 rokov sa neskúmala.

#### Absorpcia

Atomoxetín sa po perorálnom podaní rýchle a takmer úplne vstrebáva, pričom dosahuje priemernú maximálnu pozorovanú koncentráciu v plazme ( $C_{max}$ ) približne za 1 až 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť atomoxetínu sa po perorálnom podaní pohybovala od 63 % do 94 %, v závislosti od individuálnych rozdielov v miernom metabolizme prvým prechodom pečeno. Atomoxetín sa môže podávať s jedlom i bez jedla.

#### Distribúcia

Atomoxetín sa rozsiahlo distribuuje a vo veľkom rozsahu (98 %) sa viaže na proteíny plazmy, predovšetkým albumín.

#### Biotransformácia

Atomoxetín prechádza biotransformáciou predovšetkým prostredníctvom enzymatickej cesty cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Jedinci s obmedzenou aktivitou tejto cesty (pomalí metabolizéri) predstavujú asi 7 % belochov a majú v porovnaní s ľuďmi s normálnou aktivitou (extenzívni metabolizéri) vyššie plazmatické koncentrácie atomoxetínu. U pomalých metabolizérov je AUC atomoxetínu približne 10-krát väčšia a  $C_{ss\ max}$  asi 5-krát väčšia ako u extenzívnych metabolizérov. Hlavným oxidačným metabolitom je 4-hydroxyatomoxetín, ktorý sa rýchlo glukuroniduje. 4-hydroxyatomoxetín je rovnako účinný ako atomoxetín, avšak cirkuluje v plazme v oveľa nižších koncentráciách. Aj keď 4-hydroxyatomoxetín vzniká predovšetkým prostredníctvom CYP2D6, u jedincov, ktorým chýba aktivita CYP2D6, sa môže 4-hydroxyatomoxetín tvoriť aj prostredníctvom niekoľkých ďalších enzýmov cytochrómu P450, avšak pomalším tempom. Pri terapeutických dávkach atomoxetín neinhibuje, ani neindukuje CYP2D6. Enzýmy cytochrómu P450: atomoxetín nespôsobil žiadnu signifikantnú inhibíciu ani indukciu enzýmov cytochrómu P450 vrátane CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 a CYP2C9.

### Eliminácia

Priemerný polčas vylučovania atomoxetínu po perorálnom podaní je 3,6 hodín u extenzívnych metabolizérov a 21 hodín u pomalých metabolizérov. Atomoxetín sa vylučuje predovšetkým ako 4-hydroxyatomoxetín-*O*-glukuronid, najmä močom.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetické parametre atomoxetínu sú lineárne v rámci celej škály sledovaných dávok rovnako u extenzívnych aj u pomalých metabolizérov.

### Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene má za následok znížený klírens atomoxetínu, zvýšenú expozíciu atomoxetínu (AUC zvýšená 2x pri stredne závažnej poruche a 4x pri závažnej poruche funkcie) a predĺžený polčas materského liečiva v porovnaní so zdravou kontrolou s rovnakým genotypom extenzívnych CYP2D6 metabolizérov. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou pečene (Childova-Pughova trieda B a C) má byť upravená začiatková aj terapeutická dávka (pozri časť 4.2).

Priemerné plazmatické koncentrácie atomoxetínu u subjektov s ochorením obličiek v konečnom štádiu boli vo všeobecnosti vyššie ako priemer u zdravých kontrolných subjektov, čo sa prejavilo zvýšením hodnoty  $C_{max}$  (7 % rozdiel) a  $AUC_{0-\infty}$  (asi 65 % rozdiel). Po úprave dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť sú rozdiely medzi týmito dvoma skupinami minimalizované. Na základe farmakokinetiky atomoxetínu a jeho metabolitov u osôb s ochorením obličiek v konečnom štádiu úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S ohľadom na obmedzenie dávok spôsobené klinickou (alebo prehnanou farmakologickou) odpoveďou zvierat na liek v kombinácii s metabolickými rozdielmi medzi druhmi zvierat predstavuje maximálna tolerovaná dávka použitá u zvierat v neklinických štúdiách expozíciu atomoxetínu podobnú alebo mierne vyššiu ako je dosiahnutá u pacientov CYP2D6 pomalých metabolizérov pri maximálnej odporúčanej dennej dávke.

Na mladých potkanoch sa zrealizovala štúdia s cieľom vyhodnotiť účinky atomoxetínu na rast, neurobehaviorálny a sexuálny vývin. Pozorovali sa mierne oneskorenie spriechodnenia vagíny (všetky dávkovania) a separácie predkožky ( $\geq 10$  mg/kg/deň), ako aj mierny pokles nadsemenníkovej hmotnosti a počtu spermii ( $\geq 10$  mg/kg/deň); účinky na fertilitu či reprodukčnú výkonnosť neboli zistené. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Gravidným králikom sa v čase organogenézy podávali sondou dávky atomoxetínu až 100 mg/kg/deň. Pri tejto dávke sa v 1 z 3 štúdií pozorovali: pokles živých plodov, vzostup včasnej resorpcie, mierny nárast výskytu atypického pôvodu krčnej tepny a chýbajúcej podklúčnej tepny. Tieto zistenia sa pozorovali pri dávkach, ktoré spôsobovali miernu tehotenskú toxicitu. Výskyt týchto zistení je v rámci

kontrolných hodnôt zistených v minulosti. Dávka, pri ktorej sa nepozorovalo žiadne z týchto zistení, bola 30 mg/kg/deň. Expozícia (AUC) nenaviazanému atomoxetínu u králikov, pri dávke 100 mg/kg/deň, bola približne 3,3- násobkom (extenzívni metabolizéri CYP2D6) a 0,4- násobkom (pomalí metabolizéri CYP2D6) expozície u ľudí pri maximálnej dennej dávke 1,4 mg/kg/deň. Nálezy v jednej z troch štúdií na králikoch boli nejednoznačné a ich relevantnosť pre človeka je neznáma.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

predželatinovaný kukuričný škrob  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
dimetikón

#### Obal kapsuly

*Bitinex 10 mg*

želatína  
laurylsíran sodný (E487)  
oxid titaničitý (E171)  
čistená voda

*Bitinex 18 mg*

želatína  
laurylsíran sodný (E487)  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
čistená voda

*Bitinex 25 mg*

želatína  
laurylsíran sodný (E487)  
oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)  
čistená voda

*Bitinex 40 mg*

želatína  
laurylsíran sodný (E487)  
oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)  
čistená voda

*Bitinex 60 mg*

želatína  
laurylsíran sodný (E487)  
oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)  
žltý oxid železitý (E172)  
čistená voda

*Bitinex 80 mg*

želatína  
laurylsíran sodný (E487)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)  
čistená voda

*Bitinex 100 mg*

želatína

laurylsíran sodný (E487)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

čistená voda

Potravinársky atrament (čierny)

šlaková glazúra 45 % (20 % esterifikovaná) v etanole

čierny oxid železitý (E172)

propylénglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Papierová škatuľa obsahujúca priehľadné PVC/PE/PCTFE hliníkové blistre alebo PA/Al/PVC hliníkové blistre.

Veľkosti balení: 7, 14, 28 a 56 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Bitinex 10 mg: 78/0539/16-S

Bitinex 18 mg: 78/0540/16-S

Bitinex 25 mg: 78/0541/16-S

Bitinex 40 mg: 78/0542/16-S

Bitinex 60 mg: 78/0543/16-S

Bitinex 80 mg: 78/0544/16-S

Bitinex 100 mg: 78/0545/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. decembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. júna 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024