

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atofab, 10 mg, kapsułki, twarde
Atofab, 18 mg, kapsułki, twarde
Atofab, 25 mg, kapsułki, twarde
Atofab, 40 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atofab, 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg atomoksetyny w postaci 11,43 mg atomoksetyny chlorowodoru.

Atofab, 18 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 18 mg atomoksetyny w postaci 20,57 mg atomoksetyny chlorowodoru.

Atofab, 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 25 mg atomoksetyny w postaci 28,57 mg atomoksetyny chlorowodoru.

Atofab, 40 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 40 mg atomoksetyny w postaci 45,71 mg atomoksetyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Atofab, 10 mg, kapsułki, twarde
Biały proszek w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), z nieprzejrzystym, białym wieczkiem z nadrukowanym na czarno napisem '10' oraz nieprzejrzystym, białym korpusem z nadrukowanym na czarno napisem 'mg'.

Atofab, 18 mg, kapsułki, twarde
Biały proszek w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), z nieprzejrzystym, żółtym wieczkiem z nadrukowanym na czarno napisem '18' oraz nieprzejrzystym, białym korpusem z nadrukowanym na czarno napisem 'mg'.

Atofab, 25 mg, kapsułki, twarde
Biały proszek w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), z nieprzejrzystym, niebieskim wieczkiem z nadrukowanym na czarno napisem '25' oraz nieprzejrzystym, białym korpusem z nadrukowanym na czarno napisem 'mg'.

Atofab, 40 mg, kapsułki, twarde
Biały proszek w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 3 (długość 15,7±0,4 mm), z nieprzejrzystym, niebieskim wieczkiem z nadrukowanym na czarno napisem '40' oraz nieprzejrzystym, niebieskim korpusem z nadrukowanym na czarno napisem 'mg'.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Atofab wskazany jest w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży oraz u dorosłych, jako część kompleksowego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD, takiego jak pediatra, psychiatra dzieci i młodzieży lub psychiatra. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją DSM lub wytycznymi zawartymi w ICD.

U osób dorosłych należy potwierdzić, że objawy ADHD występowały w dzieciństwie. Pożądane jest potwierdzenie przez osobę postronną. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Atofab, jeśli niemożliwe jest zweryfikowanie występowania objawów ADHD w dzieciństwie. Rozpoznanie nie może opierać się wyłącznie na stwierdzeniu obecności jednego lub więcej objawów ADHD. Na podstawie oceny klinicznej, pacjent powinien wykazywać ADHD o nasileniu przynajmniej umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej strefach życia (na przykład funkcjonowania społecznego, w szkole i (lub) w pracy) wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpiecznego stosowania tego produktu leczniczego: Kompleksowy program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne, i ma na celu stabilizację pacjentów z zespołem behawioralnym charakteryzującym się objawami takimi jak: długotrwałe utrzymujące się trudności w dłuższym skupieniu uwagi, rozpraszanie uwagi, niestabilność emocjonalna, impulsywność, nadpobudliwość o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nieznaczące objawy neurologiczne i nieprawidłowe wyniki badania EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie.

Nie u każdego pacjenta z tym zespołem objawów wskazane jest leczenie farmakologiczne, a decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego musi być oparta na bardzo szczegółowej ocenie ciężkości objawów i zaburzeń występujących u pacjenta, w stosunku do jego wieku i uporczywości objawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Atofab może być podawany rano w pojedynczej dawce dobowej. Pacjenci, u których nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej (brak tolerancji [np. nudności lub senność] lub nieskuteczność) podczas stosowania produktu leczniczego Atofab w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być podawanie produktu w dwóch równych dawkach dobowych, przyjmowanych rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała do 70 kg:

Stosowanie produktu leczniczego Atofab należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Należy utrzymać dawkę początkową przez co najmniej 7 dni przed jej zwiększeniem, odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi około 1,2 mg/kg mc. na dobę (zależnie od masy ciała pacjenta oraz dostępnej mocy atomoksetyny). Nie stwierdzono dodatkowych korzyści w wypadku stosowania dawek większych niż 1,2 mg/kg mc. na dobę. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 1,8 mg/kg mc. na dobę ani całkowitych dawek dobowych większych niż 1,8 mg/kg mc. W niektórych przypadkach, może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała większej niż 70 kg:

Stosowanie produktu leczniczego Atofab należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej 40 mg. Należy utrzymać dawkę początkową przez co najmniej 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do

odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 80 mg. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 80 mg. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek dobowych większych niż 120 mg oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dorośli

Stosowanie produktu leczniczego Atofab należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej 7 dni przed jej zwiększeniem w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. Zalecana dobową dawka podtrzymująca wynosi od 80 mg do 100 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg ani całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpiecznego stosowania produktu

Badania kontrolne przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem tego produktu leczniczego, należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem oraz podstawową ocenę wydolności układu sercowo-naczyniowego u pacjenta, w tym zmierzyć ciśnienie krwi i tętno (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stać kontrola

Należy regularnie kontrolować wydolność układu krążenia przez pomiar oraz zapis ciśnienia tętniczego krwi i tętna po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy. W przypadku dzieci i młodzieży, zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku dorosłych, należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia

Podczas programu badań nie opisano wyraźnych objawów odstawienia. W przypadku wystąpienia znaczących objawów niepożądanych, można natychmiast przerwać stosowanie atomoksetyny; w innych przypadkach dawka produktu leczniczego może być zmniejszana stopniowo przez odpowiedni okres.

Czas leczenia produktem leczniczym Atofab nie musi być nieograniczony. Po upływie 1 roku należy przeprowadzić ponowną ocenę konieczności leczenia, zwłaszcza jeśli uzyskano u pacjenta trwałą i zadowalającą odpowiedź.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania atomoksetyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) początkowe i docelowe dawki powinny być zmniejszone do 50% zwykle stosowanej dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) początkową dawkę i docelowe dawki należy zmniejszyć do 25% zwykle stosowanej dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, ekspozycja ustrojowa na atomoksetynę była większa niż u osób zdrowych (wzrost o około 65%), lecz różnica nie występowała po przeliczeniu dawki na mg na kilogram masy ciała pacjenta. Produkt leczniczy Atofab może być więc stosowany u pacjentów z ADHD oraz schyłkową niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek niższego stopnia, zgodnie z ogólnie zalecanym schematem dawkowania. Atomoksetyna może nasilać nadciśnienie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Około 7% osób rasy kaukaskiej ma genotyp, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6 (pacjenci z wolno metabolizującym CYP2D6). U pacjentów o takim genotypie ekspozycja na atomoksetynę jest kilkakrotnie większa niż u pacjentów, u których enzym wykazuje prawidłową aktywność. Dlatego u pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe (patrz punkt 4.8 i 5.2). U pacjentów o genotypie, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki leku.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały określone. Z tego powodu, nie należy stosować produktu leczniczego Atofab u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Atofab można stosować z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Kapsułek nie należy otwierać, a ich zawartości nie należy wysypywać, ani przyjmować w żaden inny sposób.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO). Atomoksetyny nie należy stosować przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia IMAO. Leczenia IMAO nie należy rozpoczynać przez 2 tygodnie po odstawieniu atomoksetyny.
- Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, ponieważ w badaniach klinicznych stosowanie atomoksetyny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania rozszerzenia źrenic.
- Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego). Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe mogą obejmować: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, dławicę piersiową, hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca i kanałopatie (zaburzenia spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych). Do ciężkich zaburzeń naczyń mózgowych mogą należeć tętniak lub udar mózgu.
- Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości guzem chromochłonnym nadnerczy (patrz punkt 4.4 - Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych atomoksetyną zgłaszano występowanie zachowań samobójczych (próby samobójcze i myśli samobójcze). W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, zachowania samobójcze występowały niezbyt często, ale częściej u dzieci i młodzieży leczonych atomoksetyną niż u pacjentów przyjmujących placebo, u których nie zgłoszono takich przypadków. W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, u osób dorosłych nie stwierdzono różnic w częstości występowania zachowań samobójczych w grupie pacjentów leczonych atomoksetyną i grupie otrzymującej placebo.

Pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ADHD, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się zachowania samobójcze.

Nagły zgon i istniejące wady serca

Nagły zgon zgłaszano u pacjentów ze strukturalnymi zaburzeniami czynności serca, przyjmujących atomoksetynę w zwykłych dawkach. Niektóre poważne strukturalne wady serca same w sobie zwiększają ryzyko nagłej śmierci, dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi poważnymi strukturalnymi

wadami serca, atomoksetyna może być stosowana tylko z zachowaniem ostrożności i po konsultacji z kardiologiem.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Atomoksetyna może mieć wpływ na tętno i ciśnienie tętnicze krwi. U większości pacjentów przyjmujących atomoksetynę występuje niewielkie przyspieszenie tętna (średnio <10 uderzeń/min) i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi (średnio <5 mm Hg) (patrz punkt 4.8).

Jednakże zbiorcze dane z kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych dotyczących ADHD pokazują, że u około 8-12% dzieci i młodzieży oraz 6-10% dorosłych występują bardziej wyraźne zmiany tętna (o 20 uderzeń/min lub więcej) i ciśnienia tętniczego krwi (o 15-20 mm Hg lub więcej). Analiza wyników z tych badań klinicznych wykazała, że u około 15-26% dzieci i nastolatków oraz 27-32% dorosłych, u których podczas leczenia atomoksetyną stwierdzono takie zmiany ciśnienia tętniczego krwi i tętna, wzrosty te utrzymywały się lub nasilały. Długotrwale utrzymujące się zmiany ciśnienia tętniczego krwi mogą prowadzić do klinicznych następstw, takich jak przerost mięśnia sercowego.

W wyniku tych obserwacji, u pacjentów, u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia atomoksetyną, należy przeprowadzić szczegółową ocenę chorób w wywiadzie oraz wykonać badania w celu wykrycia potencjalnych chorób układu krążenia. Jeżeli wstępna ocena wykaże możliwość występowania choroby, należy przeprowadzić dalsze specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Zaleca się wykonywanie pomiaru oraz zapisu tętna i ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia, po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy, w celu wykrycia możliwych istotnych klinicznie wzrostów tych parametrów. W przypadku dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia.

Nie należy stosować atomoksetyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego lub mózgowo-naczyniowymi (patrz punkt 4.3). Atomoksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których istniejące zaburzenia mogą ulegać pogorszeniu ze względu na wzrost ciśnienia krwi i częstości rytmu serca, np. u pacjentów z nadciśnieniem, tachykardią lub chorobą układu sercowo-naczyniowego lub mózgowo-naczyniowego.

Pacjenci, u których podczas leczenia atomoksetyną wystąpią objawy takie jak: kołatanie serca, powysiłkowy ból w klatce piersiowej, omdlenie o niewyjaśnionej przyczynie, duszność lub inne objawy choroby serca, powinni pilnie przejść specjalistyczne badanie kardiologiczne.

Ponadto, należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z wrodzonym lub nabytym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u których w rodzinie stwierdzono występowanie zespołu wydłużonego odstępu QT (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

Ponieważ zgłaszano przypadki niedociśnienia ortostatycznego, atomoksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami, które mogą predysponować do niedociśnienia lub z chorobami związanymi z nagłymi zmianami rytmu serca lub ciśnienia krwi.

Działanie na układ mózgowo-naczyniowy

Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób mózgowo-naczyniowych (takimi jak zaburzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków, które zwiększają ciśnienie tętnicze krwi) po rozpoczęciu stosowania atomoksetyny powinni być badani w czasie każdej wizyty lekarskiej pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych.

Działanie na wątrobę

Bardzo rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia dotyczące uszkodzenia wątroby, objawiającego się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny z żółtaczką. Bardzo rzadko zgłaszano także ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. Należy przerwać

stosowanie produktu leczniczego Atofab u pacjentów z żółtaczką lub wynikami laboratoryjnymi wskazującymi na uszkodzenie wątroby. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia.

Objawy psychotyczne lub maniakalne

Stosowanie atomoksetyny w zalecanych dawkach może spowodować polekowe zaburzenia psychotyczne lub maniakalne, np. omamy, urojenia, manię lub pobudzenia u pacjentów, u których nie stwierdzono psychozy ani manii. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć rolę sprawcą atomoksetyny i ewentualne odstawienie leku. Nie można wykluczyć, że produkt leczniczy Atofab powoduje zaostrzenie istniejących zaburzeń psychotycznych lub maniakalnych.

Zachowanie agresywne, wrogość lub chwiejność emocjonalna

W trakcie badań klinicznych wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci, młodzieży i dorosłych leczonych atomoksetyną niż w grupie, której podawano placebo. W trakcie badań klinicznych chwiejność emocjonalną obserwowano częściej u dzieci leczonych atomoksetyną niż w grupie, której podawano placebo. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się agresywne zachowania, wrogość lub chwiejność emocjonalna.

Możliwe reakcje alergiczne

Chociaż niezbyt często, ale u pacjentów przyjmujących atomoksetynę zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypkę, obrzęk naczynioruchowy oraz pokrzywkę.

Podrażnienie oczu

Kapsułek nie należy otwierać. Atomoksetyna działa drażniąco na oczy. W razie kontaktu zawartości kapsułki z okiem, należy je natychmiast przemyć wodą i skontaktować się z lekarzem. Ręce i ewentualnie zanieczyszczone powierzchnie należy niezwłocznie umyć.

Drgawki

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić drgawki. Należy zachować ostrożność podczas wprowadzania atomoksetyny u pacjentów, u których występowały napady drgawek. Jeżeli u pacjenta wystąpi napad drgawek lub zwiększenie częstości napadów drgawek o nieustalanej przyczynie, należy rozważyć przerwanie stosowania atomoksetyny.

Wzrost i rozwój

Podczas stosowania atomoksetyny u dzieci i młodzieży, należy kontrolować wzrost i rozwój pacjenta. Należy monitorować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia oraz rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia u tych dzieci i młodzieży, którzy niewystarczająco rosną czy zwiększają masę ciała.

Dane kliniczne nie sugerują szkodliwego wpływu na funkcje poznawcze i dojrzewanie płciowe; jednak dane dotyczące długotrwałego stosowania produktu leczniczego są ograniczone. Z tego powodu, należy uważnie obserwować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia.

Wystąpienie lub nasilenie współistniejących zaburzeń depresyjnych, stanów lękowych i tików

W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z ADHD i współistniejącymi przewlekłymi tikami ruchowymi lub zespołem Tourette'a, nie obserwowano nasilenia tików u pacjentów leczonych atomoksetyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W kontrolowanym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów z ADHD i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, nie obserwowano nasilenia depresji u pacjentów otrzymujących atomoksetynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Nie obserwowano nasilenia stanów lękowych u pacjentów z ADHD ze współistniejącymi stanami lękowymi, otrzymujących atomoksetynę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w dwóch kontrolowanych badaniach (jedno przeprowadzono z udziałem dzieci i młodzieży, drugie z udziałem pacjentów dorosłych).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych atomoksetyną rzadko zgłaszano przypadki stanów lękowych i depresji lub obniżonego nastroju oraz bardzo rzadko - tiki (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów z ADHD leczonych atomoksetyną na wypadek pojawienia się lub nasilenia objawów lękowych, obniżonego nastroju, depresji lub tików.

Dzieci poniżej 6 lat

Nie należy stosować atomoksetyny u pacjentów poniżej 6 lat ponieważ nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Inne wskazania do stosowania

Atomoksetyna nie jest wskazana do stosowania w leczeniu epizodów dużej depresji i (lub) lęku, gdyż wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych w tych wskazaniach, ale bez ADHD, nie wykazały jakichkolwiek różnic w działaniu w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na atomoksetynę

IMAO

Atomoksetyny nie należy stosować jednocześnie z IMAO (patrz punkt 4.3).

Inhibitory enzymu CYP2D6 (SSRI - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyna, paroksetyna), chinidyna, terbinafina)

U pacjentów przyjmujących te leki, ekspozycja na atomoksetynę może zwiększyć się od 6 do 8 razy, a stężenie maksymalne w stanie równowagi $C_{ss,max}$ może zwiększyć się od 3 do 4 razy, ponieważ atomoksetyna jest metabolizowana przez enzym CYP2D6. U pacjentów przyjmujących inhibitory CYP2D6, może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsza docelowa dawka atomoksetyny. U pacjentów, u których po ustaleniu optymalnej dawki atomoksetyny zalecono stosowanie inhibitora enzymu CYP2D6 lub u których przerwano podawanie inhibitora enzymu CYP2D6, należy ponownie ocenić odpowiedź kliniczną i tolerancję leku, aby stwierdzić, czy nie potrzebna jest modyfikacja dawki.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i silnych inhibitorów enzymów cytochromu P450, z wyjątkiem CYP2D6, u pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6, ponieważ nie jest znane ryzyko istotnego klinicznie zwiększenia ekspozycji na atomoksetynę w warunkach *in vivo*.

Salbutamol (lub inni agoniści receptora β_2)

Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących duże dawki salbutamolu (lub innych β_2 agonistów) w nebulizacji lub ogólnoustrojowo, ponieważ może ona nasilać wpływ salbutamolu na układ sercowo-naczyniowy.

Istnieją sprzeczne wyniki badań dotyczące tej interakcji. Ogólnoustrojowe podawanie salbutamolu (600 μ g dożylnie przez 2 godziny) w skojarzeniu z atomoksetyną (60 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) zwiększało szybkość akcji serca i ciśnienie krwi. Efekt ten był najbardziej znaczny na początku jednoczesnego stosowania salbutamolu i atomoksetyny, ale po 8 godzinach stan powracał do punktu wyjściowego. Jednakże, w osobnym badaniu, w którym wzięły udział zdrowe, dorosłe osoby rasy żółtej, intensywnie metabolizujące atomoksetynę, jednoczesne krótkotrwałe stosowanie atomoksetyny (80 mg raz na dobę przez 5 dni) nie zwiększało wpływu standardowej dawki salbutamolu podawanego w inhalacji (200 μ g) na ciśnienie krwi oraz szybkość akcji serca. Szybkość akcji serca po kilku inhalacjach salbutamolu (800 μ g) była podobna zarówno po zastosowaniu atomoksetyny, jak i wtedy, gdy nie przyjmowano leku.

Należy zwrócić uwagę na monitorowanie szybkości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i salbutamolu (lub innego agonisty receptora β_2). W razie istotnego zwiększenia szybkości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, może być uzasadniona modyfikacja dawek tych leków.

W przypadku jednoczesnego stosowania atomoksetyny i innych leków powodujących wydłużenie

odstępu QT (takich jak leki neuroleptyczne, leki przeciwaritmiczne grupy IA i III, moksyflokscyna, erytromycyna, metadon, meflochina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, cyzapryd), leków zaburzających równowagę elektrolitową (takich jak leki moczopędne z grupy tiazydów) i inhibitorów enzymu CYP2D6, ryzyko wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć.

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny - SSRI, leki neuroleptyczne, fenotiazyny lub butyrofenon, meflochina, chlorochina, bupropion lub tramadol), (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, należy zachować ostrożność podczas zaprzestawiania jednoczesnego stosowania benzodiazepin z uwagi na możliwość wystąpienia napadów drgawek po odstawieniu tych leków.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Ze względu na możliwość zwiększania ciśnienia tętniczego krwi, atomoksetyna może zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia. Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi, a w razie znaczących jego zmian uzasadnione jest przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Produkty wpływające na ciśnienie lub zwiększające ciśnienie krwi

Z uwagi na możliwość nasilonego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atomoksetyny i produktów wpływających na ciśnienie lub leków zwiększających ciśnienie krwi (takich jak salbutamol). Należy uważnie kontrolować ciśnienie krwi, a w razie znaczących jego zmian uzasadnione jest przeprowadzenie oceny leczenia atomoksetyną lub lekami zwiększającymi ciśnienie krwi.

Produkty lecznicze wpływające na noradrenalinę

Ze względu na możliwe addycyjne lub synergistyczne działanie farmakologiczne, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania atomoksetyny i leków oddziałujących z noradrenaliną. Należą do nich produkty przeciwdepresyjne, takie jak imipramina, wenlafaksyna i mirtazapina lub leki obkurczające naczynia krwionośne, takie jak pseudoefedryna czy fenylefryna.

Produkty lecznicze wpływające na pH żołądka

Leki zwiększające pH żołądka (magnezu wodorotlenek lub glinu wodorotlenek, omeprazol) nie wpływały na dostępność biologiczną atomoksetyny.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza

Przeprowadzono badania *in vitro* z atomoksetyną i innymi silnie wiążącymi się lekami w stężeniach leczniczych dotyczące wypierania leków. Warfaryna, kwas acetylosalicylowy, fenytoina lub diazepam nie wpływały na wiązanie się atomoksetyny z albuminą ludzką. Analogicznie, atomoksetyna nie wpływała na wiązanie się tych związków z albuminą ludzką.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazywały na ogół bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu/novorodka, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dane kliniczne dotyczące stosowania atomoksetyny w czasie ciąży są ograniczone. Dane te nie są wystarczające, aby wykazać związek lub jego brak pomiędzy stosowaniem atomoksetyny i występowaniem niepożądanych objawów w czasie ciąży i (lub) karmienia piersią. Nie należy stosować atomoksetyny w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Atomoksetyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy atomoksetyna

przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z powodu braku danych, należy unikać stosowania atomoksetyny u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dane dotyczące wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn są ograniczone. Atomoksetyna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W porównaniu z placebo, stosowanie atomoksetyny wiązało się z częstszym występowaniem zmęczenia, senności i zawrotów głowy u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń do czasu, gdy nabiorą dostatecznej pewności, że atomoksetyna nie wpływa na ich sprawność.

4.8 Działania niepożądane

Dzieci i młodzież

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania atomoksetyny były: ból głowy, ból brzucha¹ i zmniejszenie łaknienia. Działania te zgłaszane były przez odpowiednio 19%, 18% i 16% pacjentów, jednak rzadko były one powodem przerwania leczenia (częstość rezygnacji w przypadku bólu głowy wynosi 0,1%, bólu brzucha - 0,2% oraz 0,0% w przypadku zmniejszenia łaknienia). Ból brzucha i zmniejszenie łaknienia zazwyczaj przemijają.

W związku ze zmniejszeniem łaknienia, u niektórych pacjentów na początku leczenia następuje opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu. Po początkowym zmniejszeniu przyrostu masy ciała i wzrostu, w trakcie długotrwałej terapii, pacjenci leczeni atomoksetyną osiągnęli zwykle średnią masę ciała i wzrost przewidywany względem wartości wyjściowych w badanej grupie.

Nudności, wymioty i senność² mogą wystąpić u około 10% do 11% pacjentów, głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Jednakże, zdarzenia te są zwykle łagodne do umiarkowanych, przemijające i nie powodują znacznej liczby przypadków przerwania leczenia (częstość rezygnacji $\leq 0,5\%$).

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem zarówno dzieci, jak i dorosłych, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę wystąpiło przyspieszenie tętna oraz zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Ze względu na wpływ atomoksetyny na układ noradrenergiczny, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę zgłaszano niedociśnienie ortostatyczne (0,2%) oraz omdlenia (0,8%). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie w razie występowania którejkolwiek z chorób, które mogą predysponować pacjentów do niedociśnienia.

Poniższą tabelę działań niepożądanych opracowano na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz badań laboratoryjnych wykonanych w czasie badań klinicznych, a także na podstawie spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dzieci i młodzieży po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i	Zmniejszenie łaknienia	Anoreksja (utrata apetytu)		

odżywiania				
Zaburzenia psychiczne		Drażliwość, wahania nastroju, bezsenność ³ , pobudzenie*, lęk, depresja i obniżenie nastroju*, tiki*	Zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna*, psychoza (w tym omamy)*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność ²	Zawroty głowy	Omdlenia, drżenie, migrena, parestezje*, niedoczulica*, drgawki **	
Zaburzenia oka		Rozszerzenie źrenic	Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odstępu QT**	
Zaburzenia naczyniowe				Zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból brzucha ¹ , wymioty, nudności	Zaparcia, niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*	Nieprawidłowe/podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, świąd, wysypka	Nadmierne pocenie się, reakcje alergiczne	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm, ból narządów płciowych u mężczyzn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, letarg, ból w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4)	Przewlekłe osłabienie/ Astenia	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia	Zmniejszenie masy ciała		

	krwi ⁴ , zwiększenie tętna ⁴			
--	--	--	--	--

¹W tym ból w górnej części brzucha, uczucie dyskomfortu w żołądku, brzuchu i nadbrzuszu

²W tym uspokojenie polekowe

³W tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne poranne budzenie się).

⁴Wartość tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych

*patrz punkt 4.4

**patrz punkt 4.4 i 4.5

Pacjenci z wolno metabolizującym CYP2D6 (PM)

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6 (PM, ang. *poor metabolizer*) i były istotnie statystycznie u nich częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących (EM, ang. *efficient metabolizer*): zmniejszenie łaknienia (24,1% PM, 17,0% EM); bezsenność ogółem (w tym bezsenność, bezsenność dotycząca kontynuowania i zapoczątkowania snu; 14,9% PM, 9,7% EM); depresja ogółem (w tym depresja, epizody dużej depresji, objawy depresyjne, nastrój depresyjny i dysforia; 6,5% PM, 4,1% EM); zmniejszenie masy ciała (7,3% PM, 4,4% EM); zaparcia (6,8% PM, 4,3% EM); drżenie (4,5% PM, 0,9% EM); uspokojenie polekowe (3,9% PM, 2,1% EM); starcie naskórka (3,9% PM, 1,7% EM); moczenie mimowolne (3% PM, 1,2% EM); zapalenie spojówek (2,5% PM, 1,2% EM); omdlenie (2,5% PM, 0,7% EM); wczesne poranne budzenie się (2,3% PM, 0,8% EM); rozszerzenie źrenic (2,0% PM, 0,6% EM). Działania niepożądane, które nie spełniły powyższych kryteriów, lecz należy na nie zwrócić uwagę: zaburzenia lękowe uogólnione (0,8% PM, 0,1% EM). Dodatkowo, w badaniach klinicznych trwających do dziesięciu tygodni, zmniejszenie masy ciała było bardziej wyraźne u pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6 (średnia 0,6 kg u EM i 1,1 kg u PM).

Dorośli

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W czasie badań klinicznych dotyczących ADHD u dorosłych, zdarzenia niepożądane występujące z największą częstością podczas stosowania atomoksetyny dotyczyły następujących narządów i układów: układ żołądkowo-jelitowy, układ nerwowy i zaburzenia psychiczne. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były: zmniejszenie łaknienia (14,9%), bezsenność (11,3%), ból głowy (16,3%), suchość w jamie ustnej (18,4%) i nudności (26,7%). Większość tych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o dużym nasileniu były: nudności, bezsenność, osłabienie i ból głowy. Zgłoszenia o zatrzymaniu moczu lub uczuciu parcia na pęcherz należy uważać za potencjalnie związane z przyjmowaniem atomoksetyny.

Poniższą tabelę działań niepożądanych przygotowano na podstawie zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w czasie badań klinicznych, jak i spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dorosłych, po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia			
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność ²	Pobudzenie*, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, depresja i	Zachowania samobójcze*, agresja, wrogość i chwiejność	Psychoza (w tym omamy)*

		obniżenie nastroju*, lęk	emocjonalna*, niepokój ruchowy, tiki*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezja, senność (w tym uspokojenie polekowe), drżenie	Omdlenia, migrena, niedoczulica*	Drgawki **
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, tachykardia	Wydłużenie odstępu QT**	
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Uczucie zimna w kończynach	Zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Suchość w ustach, nudności	Ból brzucha ¹ , zaparcia, niestrawność, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Nieprawidłowe/ podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczką, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka	Reakcje alergiczne ⁴ , świąd, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcz mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne lub trudne oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, trudności z oddawaniem moczu, zatrzymanie	Nagłe parcie na pęcherz	

		moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Bolesne miesiączkowanie, zaburzenia wytrysku, zaburzenie erekcji, zapalenie gruczołu krokowego, ból narządów płciowych u mężczyzn	Brak wytrysku, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia orgazmu	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Przewlekłe osłabienie/ Astenia, zmęczenie, letarg, dreszcze, wrazenie roztrzęsienia, drażliwość, uczucie pragnienia	Uczucie zimna, ból w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4)	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ , zwiększenie tętna ³	Zmniejszenie masy ciała		

¹W tym ból w górnej części brzucha, uczucie dyskomfortu w żołądku, brzuchu i nadbrzuszu

²W tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne poranne budzenie się)

³Wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych

⁴W tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

*Patrz punkt 4.4

**Patrz punkt 4.4 i 4.5

Pacjenci z wolno metabolizującym CYP2D6 (PM)

Następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6 (PM) i były istotnie statystycznie u nich częstsze niż u pacjentów intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 (EM): niewyraźne widzenie (3,9% PM, 1,3% EM), suchość w jamie ustnej (34,5% PM, 17,4% EM), zaparcia (11,3% PM, 6,7% EM), uczucie roztrzęsienia (4,9% PM, 1,9% EM), zmniejszenie łaknienia (23,2% PM, 14,7% EM), drżenie (5,4% PM, 1,2% EM), bezsenność (19,2% PM, 11,3% EM), zaburzenia snu (6,9% PM, 3,4% EM), bezsenność dotycząca kontynuowania snu (5,4% PM, 2,7% EM), bezsenność dotycząca zakończenia snu (3% PM, 0,9% EM), zatrzymanie moczu (5,9% PM, 1,2% EM), zaburzenia erekcji (20,9% PM, 8,9% EM), zaburzenia ejakulacji (6,1% PM, 2,2% EM), nadmierne pocenie się (14,8% PM, 6,8% EM), uczucie zimna w kończynach (3% PM, 0,5% EM).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania atomoksetyny, nie zakończone zgonem. Najczęstszymi objawami towarzyszącymi ostremu i przewlekłemu przedawkowaniu były objawy żołądkowo-jelitowe, senność, zawroty głowy, drżenie i nietypowe zachowanie. Zgłaszano również pobudzenie i nadmierną aktywność.

Obserwowano też objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o łagodnym do umiarkowanego pobudzeniu układu współczulnego (np. tachykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie źrenic, suchość w jamie ustnej). Zgłaszano także świąd i wysypkę. Większość objawów miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W niektórych przypadkach przedawkowania atomoksetyny, zgłaszano napady drgawek i, bardzo rzadko, wydłużenie odstępu QT. Zgłaszano również przypadki ostrego, jednoczesnego przedawkowania atomoksetyny i przynajmniej jednego innego leku, zakończone zgonem pacjenta. Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania atomoksetyny.

Postępowanie

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W okresie 1 godziny po przyjęciu leku przez pacjenta można ograniczyć wchłanianie, stosując węgiel aktywny. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Pacjent powinien znajdować się pod obserwacją przez co najmniej 6 godzin. Atomoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, by po przedawkowaniu dializa była skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki; sympatykomimetyki działające na ośrodkowy układ nerwowy
kod ATC: N06BA09

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych nośników neuroprzekaźników, czy receptorów neuroprzekaźników.

Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-desmetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna, tak samo jak atomoksetyna, działa jako inhibitor nośnika noradrenaliny, lecz w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną hamującą aktywność wobec nośnika serotoniny. Jednakże, wpływ na ten nośnik jest prawdopodobnie minimalny, ponieważ w większości 4-hydroksyatomoksetyna jest dalej metabolizowana i jej stężenie w osoczu jest znacznie mniejsze (odpowiada 1% stężenia atomoksetyny u osób intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób z wolno metabolizującym CYP2D6).

N-desmetyloatomoksetyna ma znacznie mniejszą aktywność farmakologiczną niż atomoksetyna. W stanie równowagi, występuje ona w osoczu w mniejszych stężeniach u osób intensywnie metabolizujących oraz w stężeniach porównywalnych do leku macierzystego u osób wolno metabolizujących.

Atomoksetyna nie jest środkiem psychostymulującym ani pochodną amfetaminy. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, dotyczącym możliwości nadużywania leku u dorosłych, porównującym działanie atomoksetyny i placebo, atomoksetyna nie była związana z wzorcem odpowiedzi, który sugerowałby właściwości stymulujące lub euforyzujące.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież

Atomoksetynę oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 5000 dzieci i młodzieży z ADHD. Skuteczność atomoksetyny w leczeniu ADHD określono wstępnie w sześciu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, trwających od sześciu do dziewięciu tygodni. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ADHD oceniano poprzez porównanie średniej zmiany od punktu wyjściowego do końcowego dla pacjentów przyjmujących atomoksetynę i pacjentów przyjmujących placebo. W każdym z tych sześciu badań, atomoksetyna była istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo pod względem łagodzenia objawów ADHD.

Ponadto, wykazano skuteczność atomoksetyny w leczeniu podtrzymującym w rocznym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem ponad 400 dzieci i nastolatków, prowadzonym głównie w Europie (około 3 miesiące leczenia – badanie otwarte, następnie 9 miesięcy leczenia podtrzymującego kontrolowanego placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby). Nawrót choroby po roku wystąpił u 18,7% i 31,4% pacjentów (odpowiednio atomoksetyna i placebo). Po roku leczenia atomoksetyną, u pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie atomoksetyny przez 6 kolejnych miesięcy, rzadziej obserwowano nawrót lub częściowy nawrót objawów w porównaniu z pacjentami, którzy przerywali przyjmowanie aktywnego leku i otrzymywali placebo (odpowiednio 2% i 12%).

U dzieci i młodzieży należy wykonywać okresową ocenę korzyści leczenia podczas długotrwałej terapii.

Atomoksetyna była skuteczna zarówno w pojedynczej dawce dobowej, jak i w dawce podzielonej podawanej rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Atomoksetyna podawana raz na dobę wywoływała istotnie statystycznie większą redukcję objawów ADHD w porównaniu z placebo, zgodnie z oceną nauczycieli i rodziców.

Badania z aktywnym komparatorem

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, 6-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, oceniającym czy atomoksetyna nie jest mniej skuteczna (*non-inferiority*) od standardowej terapii metylofenidatem o przedłużonym uwalnianiu, stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi dla leku porównawczego niż atomoksetyny. Odsetek pacjentów, u których zgodnie z przyjętą klasyfikacją uzyskano odpowiedź wynosił 23,5% (w grupie placebo), 44,6% (w grupie stosującej atomoksetynę) i 56,4% (w grupie stosującej metylofenidat). Wykazano statystyczną przewagę atomoksetyny i komparatora nad placebo, oraz statystyczną przewagę metylofenidatu nad atomoksetyną ($p=0,016$). Jednak w badaniu tym wykluczono pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź po zastosowaniu leków stymulujących.

Populacja osób dorosłych

Przeprowadzono badania atomoksetyny z udziałem ponad 4800 osób dorosłych spełniających diagnostyczne kryteria ADHD według DSM-IV. Wykazano krótkoterminową skuteczność atomoksetyny w leczeniu osób dorosłych w sześciu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepej próbą, które trwały od dziesięciu do szesnastu tygodni. Przedmiotowe i podmiotowe objawy ADHD oceniano, porównując średnią zmianę stwierdzoną u pacjentów leczonych atomoksetyną i u pacjentów przyjmujących placebo od punktu wyjściowego do punktu końcowego. W każdym z tych sześciu badań, wykazano statystycznie istotną przewagę atomoksetyny nad placebo w odniesieniu do łagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów ADHD (Tabela X). W porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, u pacjentów leczonych atomoksetyną w punkcie końcowym odnotowano statystycznie istotną większą poprawę wyników w skali ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression of Severity, CGI-S*) we wszystkich 6 badaniach krótkoterminowych, a także statystycznie istotnie większą poprawę funkcjonowania związanego z ADHD we wszystkich 3 badaniach krótkoterminowych, w których ten parametr był oceniany (Tabela X).

Skuteczność długoterminową potwierdzono w 2 trwających sześć miesięcy badaniach kontrolowanych placebo, ale nie wykazano jej w trzecim badaniu (Tabela X).

Tabela X. Średnia zmiana parametrów określających skuteczność w badaniach kontrolowanych placebo.

		Zmiana od punktu wyjściowego u pacjentów z wykonanym co najmniej jednym pomiarem od punktu wyjściowego (LOCF)						
		N	CAARS-Inv:SV lub AISRS ^a		CGI-S		AAQoL	
Badanie	Leczenie		Średnia zmiana	Wartość p	Średnia zmiana	Wartość p	Średnia zmiana	Wartość p
Badania krótkoterminowe								
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	
Badania długoterminowe								
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			

Skróty: AAQoL (ang. *Adult ADHD Quality of Life Total Score*) = całościowa skala oceny jakości życia u dorosłych z ADHD; AISRS (ang. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score*) = całościowa skala oceny objawów ADHD u dorosłych według badacza; ATX = atomoksetyna; CAARS-Inv: SV (ang. *Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score*) = skala Connersa dotycząca oceny ADHD u dorosłych według badacza, całościowa skala oceny objawów ADHD w wersji przesiewowej; CGI-S (ang. *Clinical Global Impression of Severity*) = skala ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby; LOCF (ang. *last observation carried forward*) = metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji; PBO = placebo

^a skala objawów ADHD; wyniki pokazane dla badania LYBY dotyczą AISRS; wyniki dla wszystkich innych dotyczą CAARS-Inv: SV.

Wyniki analiz czułości metodą ekstrapolacji obserwacji wyjściowej u pacjentów, u których nie wykonano żadnych pomiarów po punkcie wyjściowym (to znaczy u wszystkich leczonych pacjentów), odpowiadały wynikom przedstawionym w Tabeli X.

W analizach znaczącej klinicznie odpowiedzi, przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych definicji „a priori” i „post hoc” we wszystkich 6 badaniach krótkoterminowych i w obydwu zakończonych pomyślnie badaniach długoterminowych u pacjentów leczonych atomoksetyną, wskaźniki odpowiedzi były zawsze statystycznie istotnie wyższe niż u pacjentów przyjmujących placebo (Tabela Y).

Tabela Y. Liczba (n) i odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi w zbiorczych danych dotyczących badań kontrolowanych placebo

Grupa Leczenie	Odpowiedź definiowana jako poprawa o co najmniej 1 punkt w skali CGI-S			Odpowiedź definiowana jako poprawa o 40% w skali CAARS-Inv:SV w punkcie końcowym		
	N	n(%)	Wartość p	N	n(%)	Wartość p
Łączne wyniki badań krótkoterminowych^a						
ATX	640	401	<0,001	841	347	<0,001
PBO	652	(62,7%) 283 (43,4%)		851	(41,3%) 215 (25,3%)	
Łączne wyniki badań długoterminowych^a						
ATX	758	482	<0,001	663	292	<0,001
PBO	611	(63,6%) 301 (49,3%)		557	(44,0%) 175 (31,4%)	

^aobejmuje wszystkie badania z Tabeli X z wyjątkiem:

- Analiza krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CGI-S nie obejmuje 2 badań z udziałem pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami (LYBY, LYDQ);
- Analiza krótkoterminowej odpowiedzi z wykorzystaniem skali CAARS nie obejmuje 1 badania, w którym nie stosowano skali CAARS (LYBY).

W dwóch spośród wspomnianych badań krótkoterminowych badano pacjentów z ADHD i współistniejącą chorobą alkoholową lub społecznymi zaburzeniami lękowymi (fobią społeczną), i w obydwu uzyskano złagodzenie objawów ADHD. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze współistniejącym nadużywaniem alkoholu, nie stwierdzono żadnych różnic między atomoksetyną a placebo pod względem wpływu na zachowania związane ze spożywaniem alkoholu. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi, leczenie atomoksetyną nie spowodowało nasilenia współistniejącego lęku.

Skuteczność atomoksetyny w odniesieniu do utrzymywania się odpowiedzi w postaci złagodzenia objawów wykazano w badaniu, w którym po wstępnym 24-tygodniowym okresie aktywnego leczenia pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi znaczącej klinicznie (zdefiniowanej jako poprawę wyników zarówno w skali CAARS-Inv:SV, jak i w skali CGI-S) randomizowano do grup przyjmujących przez dalszych 6 miesięcy atomoksetynę lub placebo metodą podwójnie ślepej próby. Na zakończenie 6-miesięcznego okresu leczenia, większy odsetek pacjentów leczonych atomoksetyną niż pacjentów przyjmujących placebo spełnił kryteria utrzymywania się znaczącej klinicznie odpowiedzi (64,3% w porównaniu z 50,0%; $p=0,001$). Na podstawie mniejszej średniej zmiany wyniku uzyskanego w całościowej skali oceny jakości życia u dorosłych z ADHD (ang. *Adult ADHD Quality of Life, AAQoL*) po 3 miesiącach ($p=0,003$) i 6 miesiącach ($p=0,002$) wykazano, że u pacjentów leczonych atomoksetyną stan prawidłowego funkcjonowania utrzymuje się statystycznie istotnie dłużej niż u pacjentów przyjmujących placebo.

Analiza odstępu QT/QTc

Dokładna analiza odstępu QT/QTc przeprowadzona u zdrowych dorosłych osób z wolno metabolizującym CYP2D6 przyjmujących atomoksetynę w dawkach do 60 mg dwa razy na dobę wykazała, że po osiągnięciu przewidywanego maksymalnego stężenia, wpływ atomoksetyny na długość odstępu QTc nie różnił się znacząco od wpływu placebo. Po osiągnięciu zwiększonego stężenia atomoksetyny zaobserwowano niewielkie wydłużenie odstępu QTc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci i młodzieży jest podobna jak u dorosłych. Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie została zbadana.

Badania farmakokinetyki wykazały, że kapsułki atomoksetyny i roztwór doustny są biorównoważne.

Wchłanianie

Atomoksetyna jest szybko i niemal całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym i osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po około 1 lub 2 godzinach po podaniu leku. Bezwzględna dostępność biologiczna atomoksetyny po podaniu doustnym wynosiła od 63% do 94%, w zależności od zmienności osobniczej przy umiarkowanym metabolizmie pierwszego przejścia. Atomoksetyna może być podawana niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Atomoksetyna jest dystrybuowana w całym organizmie oraz w znacznym stopniu (98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminą.

Metabolizm

Atomoksetyna ulega biotransformacji głównie za pośrednictwem ścieżki enzymatycznej cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby, u których aktywność tej ścieżki enzymatycznej jest zmniejszona (osoby wolno metabolizujące), stanowią około 7% populacji rasy kaukaskiej. U tych osób stężenie atomoksetyny w osoczu jest większe niż u osób, u których ścieżka enzymatyczna wykazuje prawidłową aktywność (osoby intensywnie metabolizujące). U osób wolno metabolizujących, pole pod krzywą AUC atomoksetyny jest około 10 razy większe, a stężenie maksymalne w stanie równowagi ($C_{ss, max}$) około 5 razy większe niż u osób intensywnie metabolizujących. Głównym metabolitem oksydacyjnym jest 4-hydroksyatomoksetyna, która ulega szybkiej glukuronizacji. 4-hydroksyatomoksetyna wykazuje taką samą aktywność jak atomoksetyna, lecz występuje w osoczu w znacznie mniejszych stężeniach. Chociaż 4-hydroksyatomoksetyna powstaje głównie w wyniku aktywności enzymów CYP2D6, u osób, u których enzymy CYP2D6 są nieaktywne, 4-hydroksyatomoksetyna może powstawać w wyniku aktywności innych enzymów cytochromu P450, lecz w wolniejszym tempie. W dawkach leczniczych atomoksetyna nie działa hamująco ani pobudzająco na CYP2D6.

Enzymy cytochromu P450: atomoksetyna nie powoduje istotnego klinicznie hamowania ani indukcji enzymów cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 i CYP2C9.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atomoksetyny po podaniu doustnym wynosi 3,6 godziny u osób intensywnie metabolizujących oraz 21 godzin u osób wolno metabolizujących. Atomoksetyna jest wydalana głównie w postaci O-glukuronianu 4-hydroksyatomoksetyny, przede wszystkim w moczu.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka atomoksetyny jest liniowa w zakresie dawek badanych zarówno u osób intensywnie, jak i wolno metabolizujących.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby powoduje zmniejszenie klirensu atomoksetyny, zwiększenie ekspozycji na atomoksetynę [dwukrotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby i czterokrotne zwiększenie AUC w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby] oraz wydłużenie okresu półtrwania leku macierzystego w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych o tym samym genotypie, który warunkuje intensywną aktywność enzymu CYP2D6. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha), należy dostosować dawkę początkową i dawkę docelową leku (patrz punkt 4.2).

Średnie stężenie atomoksetyny w osoczu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek było na ogół większe niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, na co wskazuje zwiększenie wartości C_{max} (różnica 7%) i $AUC_{0-\infty}$ (różnica około 65%). Różnice pomiędzy tymi dwiema grupami po skorygowaniu pod względem masy ciała są mniejsze. Farmakokinetyka atomoksetyny i jej metabolitów u osób ze schyłkową niewydolnością nerek wykazała, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ze względu na zmniejszenie dawki spowodowane odpowiedzią kliniczną (lub nasiloną odpowiedzią farmakologiczną) zwierząt na lek oraz różnice w metabolizmie u różnych gatunków, maksymalne tolerowane dawki leku stosowane u zwierząt w badaniach nieklinicznych, powodowały zbliżoną lub nieznacznie większą ekspozycję na atomoksetynę jak u osób z wolno metabolizującym CYP2D6 stosujących lek w maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

Przeprowadzono badanie na młodych szczurach w celu określenia wpływu atomoksetyny na wzrost oraz rozwój neurobehawioralny i płciowy. Zaobserwowano nieznaczne opóźnienia w rozwoju drożności pochwy (wszystkie dawki) oraz oddzielania się napletka (dawki ≥ 10 mg/kg mc. na dobę), a także nieznaczne zmniejszenie masy najądrza i liczby plemników (dawki ≥ 10 mg/kg mc. na dobę). Nie odnotowano jednak żadnego wpływu na płodność ani zdolność do rozmnażania się. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

Ciężarnym królikom podawano atomoksetynę przez zgłębnik w dawkach do 100 mg/kg mc. na dobę przez cały okres organogenezy. Po zastosowaniu tej dawki, w jednym z trzech badań zaobserwowano zmniejszenie liczby żywych płodów, wzrost wczesnej resorpcji, nieznaczne zwiększenie częstości występowania atypowego pochodzenia tętnicy szyjnej oraz braku tętnicy podobojczykowej. Działania te zaobserwowano po stosowaniu dawek wywołujących nieznaczną toksyczność u matki.

Występowanie tych działań znajduje się w granicach dotychczas odnotowanych wartości kontrolnych. Dawka, która nie wywoływała tych działań, wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę. Ekspozycja (AUC) na niezwiązaną atomoksetynę u królików, którym podawano lek w dawce 100 mg/kg mc. na dobę, była odpowiednio około 3,3 razy większa (osobniki intensywnie metabolizujące z udziałem CYP2D6) oraz 0,4 razy większa (osobniki z wolno metabolizującym CYP2D6) niż u ludzi, u których stosowano maksymalną dawkę dobową 1,4 mg/kg mc. na dobę. Wyniki jednego z trzech badań przeprowadzonych na królikach nie są jednoznaczne i ich znaczenie dla człowieka nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Dimetykon (350)

Osłonka kapsułki (Atofab, 10 mg, kapsułki, twarde)

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona

Osłonka kapsułki - korpus (Atofab, 18 mg, kapsułki, twarde)

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona

Osłonka kapsułki - wieczko (Atofab, 18 mg, kapsułki, twarde)

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Woda oczyszczona

Oślonka kapsułki - korpus (*Atofab, 25 mg, kapsułki, twarde*)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tytanu dwutlenek (E 171)

Woda oczyszczona

Oślonka kapsułki - wieczko (*Atofab, 25 mg, kapsułki, twarde*)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Woda oczyszczona

Oślonka kapsułki (*Atofab, 40 mg, kapsułki, twarde*)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Woda oczyszczona

Tusz do nadruku (czarny)

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PCTFE/Aluminium lub PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30 i 56 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**