**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STRATTERA 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ή 100 mg σκληρά καψάκια.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε σκληρό καψάκιο STRATTERA περιέχει υδροχλωρική ατομοξετίνη που ισοδυναμεί με 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ή 100 mg ατομοξετίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Καψάκια, σκληρά

STRATTERA 10 mg καψάκια: σκληρά καψάκια, αδιαφανούς λευκού χρώματος, με εκτυπωμένο το “Lilly 3227” και το “10 mg” με μαύρο μελάνι.

STRATTERA 18 mg καψάκια: σκληρά καψάκια, χρυσαφί χρώματος (κάλυμμα) και αδιαφανούς λευκού χρώματος (σώμα), με εκτυπωμένο το “Lilly 3238” και το “18 mg” με μαύρο μελάνι.

STRATTERA 25 mg καψάκια: σκληρά καψάκια, αδιαφανούς μπλε χρώματος (κάλυμμα) και αδιαφανούς λευκού χρώματος (σώμα), με εκτυπωμένο το “Lilly 3228” και το “25 mg” με μαύρο μελάνι.

STRATTERA 40 mg καψάκια: σκληρά καψάκια, αδιαφανούς μπλε χρώματος, με εκτυπωμένο το “Lilly 3229” και το “40 mg” με μαύρο μελάνι.

STRATTERA 60 mg καψάκια: σκληρά καψάκια, αδιαφανούς μπλε χρώματος (κάλυμμα) και χρυσαφί χρώματος (σώμα), με εκτυπωμένο το “Lilly 3239” και το “60 mg” με μαύρο μελάνι.

STRATTERA 80 mg καψάκια: σκληρά καψάκια αδιαφανούς καφέ χρώματος (κάλυμμα) και λευκού χρώματος (σώμα), με εκτυπωμένο το “Lilly 3250” και το “80 mg” με μαύρο μελάνι.

STRATTERA 100 mg καψάκια: σκληρά καψάκια αδιαφανούς καφέ χρώματος, με εκτυπωμένο το “Lilly 3251” και το “100 mg” με μαύρο μελάνι.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Strattera ενδείκνυται για τη θεραπεία της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής / Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ/ADHD - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω, σε εφήβους και σε ενηλίκους ασθενείς, ως τμήμα ενός πλήρους θεραπευτικού προγράμματος. H θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ, όπως παιδιάτρου, ψυχίατρου παιδιών/εφήβων ή ψυχίατρου ενηλίκων. Η διάγνωση πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τα τρέχοντα κριτήρια DSM ή τις οδηγίες του ICD.

Στους ενήλικες, η παρουσία συμπτωμάτων ΔΕΠΥ που προϋπήρχαν στην παιδική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται. Η επιβεβαίωση από τρίτους είναι επιθυμητή και η χορήγηση του Strattera δεν θα πρέπει να ξεκινά όταν είναι αμφίβολη η παρουσία των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ κατά την παιδική ηλικία. Η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί αποκλειστικά και μόνο με βάση την παρουσία ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ. Με βάση την κλινική κρίση, οι ασθενείς θα πρέπει να πάσχουν από ΔΕΠΥ τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας, όπως υποδεικνύεται από τουλάχιστον μέτρια διαταραχή της λειτουργικότητας σε 2 ή περισσότερα πεδία (για παράδειγμα, κοινωνική, ακαδημαϊκή ή/και επαγγελματική λειτουργικότητα), η οποία επηρεάζει διάφορες πτυχές της ζωής ενός ατόμου.

Επιπλέον πληροφορίες για την ασφαλή χρήση αυτού του προϊόντος:

Ένα πλήρες θεραπευτικό πρόγραμμα τυπικά περιλαμβάνει ψυχολογικές, εκπαιδευτικές και κοινωνικές παραμέτρους και στοχεύει στη σταθεροποίηση των ασθενών που πάσχουν από ένα σύνδρομο διαταραχών συμπεριφοράς που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα, μεταξύ των οποίων ενδέχεται να περιλαμβάνονται χρόνιο ιστορικό βραχείας εστίασης της προσοχής, διάσπαση της προσοχής, συναισθηματική αστάθεια, παρορμητικότητα, μέτρια έως βαριά υπερκινητικότητα, ήσσονα νευρολογικά σημεία και μη φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλο-γράφημα (ΗΕΓ). Η μάθηση ενδέχεται να έχει επηρεασθεί ή να μην έχει επηρεασθεί.

Η φαρμακολογική θεραπεία δεν ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με το σύνδρομο αυτό και η απόφαση της χρήσης του φαρμάκου πρέπει να βασίζεται σε πολύ λεπτομερειακή εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και της δυσλειτουργίας του ασθενούς ανάλογα με την ηλικία του και την επιμονή των συμπτωμάτων.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Για από του στόματος χρήση. Το Strattera μπορεί να χορηγηθεί ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση το πρωί, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση (ανεκτικότητα [π.χ. ναυτία ή υπνηλία] ή αποτελεσματικότητα) όταν λαμβάνουν το Strattera ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση, είναι πιθανόν να ωφεληθούν εάν λαμβάνουν το φάρμακο αυτό δύο φορές ημερησίως σε ίσες διαιρεμένες δόσεις, μία δόση το πρωί και την άλλη δόση αργά το απόγευμα ή νωρίς το βράδυ.

Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος έως 70 kg:

Η χορήγηση του Strattera πρέπει να ξεκινά σε μία συνολική ημερήσια δόση περίπου

0,5 mg/kg. Η αρχική δόση πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την προοδευτική αύξηση της δοσολογίας ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι περίπου 1,2 mg/kg/ημερησίως (ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς και τις διαθέσιμες περιεκτικότητες της ατομοξετίνης). Δεν έχει διαπιστωθεί επιπλέον κλινικό όφελος για δόσεις μεγαλύτερες των

1,2 mg/kg/ημερησίως. Η ασφάλεια των εφάπαξ δόσεων άνω των 1,8 mg/kg/ημερησίως και των συνολικών ημερησίων δόσεων άνω των 1,8 mg/kg δεν έχει συστηματικά εκτιμηθεί. Σε μερικές περιπτώσεις ίσως είναι δόκιμο να συνεχίζεται η αγωγή στην ενήλικη ζωή.

Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος άνω των 70 kg:

Η χορήγηση του Strattera πρέπει να ξεκινά με μία συνολική ημερήσια δόση των 40 mg. Η αρχική δόση πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την προοδευτική αύξηση της δοσολογίας, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 80 mg. Δεν έχει δειχθεί επιπλέον κλινικό όφελος με χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων των 80 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 100 mg. Η ασφάλεια των εφάπαξ δόσεων άνω των 120 mg και των συνολικών ημερησίων δόσεων άνω των 150 mg δεν έχει συστηματικά εκτιμηθεί.

Δοσολογία Ενηλίκων:

Η χορήγηση του Strattera θα πρέπει να ξεκινά με συνολική ημερήσια δόση 40 mg. Η αρχική δόση θα πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την αύξηση της δόσης σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση συντήρησης είναι 80 mg έως 100 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση είναι 100 mg. Η ασφάλεια μεμονωμένων δόσεων άνω των 120 mg και συνολικών ημερήσιων δόσεων άνω των 150 mg δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

Επιπλέον πληροφορίες για την ασφαλή χρήση αυτού του προϊόντος:

**Προθεραπευτικός έλεγχος:**

Πριν τη συνταγογράφηση του προϊόντος κρίνεται απαραίτητο να ληφθεί κατάλληλο ιατρικό ιστορικό και να διεξαχθεί μία αρχική αξιολόγηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς, περιλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

**Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:**

Η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, η αρτηριακή πίεση και ο σφυγμός να καταγράφονται μετά από κάθε προσαρμογή της δοσολογίας και στη συνέχεια, τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Για παιδιατρικούς ασθενείς, συνιστάται η χρήση ενός διαγράμματος εκατοστιαίας θέσης. Για τους ενήλικες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναφοράς για την υπέρταση. (βλέπε παράγραφο 4.4)

**Διακοπή της Θεραπείας**

Στο πλαίσιο των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν διακριτά συμπτώματα απόσυρσης. Σε περιπτώσεις έντονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η ατομοξετίνη μπορεί να διακόπτεται αιφνιδίως, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, το φάρμακο αυτό πρέπει να διακόπτεται προοδευτικά σε ένα επαρκές χρονικό διάστημα.

Η θεραπεία με το Strattera δεν απαιτείται να συνεχίζεται επ' αόριστον. Θα πρέπει να πραγματοποιείται επαναξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης της θεραπείας πέραν του 1 έτους, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής έχει επιτύχει μία σταθερή και ικανοποιητική ανταπόκριση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική Ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh), η αρχική και η στοχευόμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί στο 50 % της συνήθους δόσης. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh), η αρχική και η στοχευόμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί στο 25 % της συνήθους δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική Ανεπάρκεια: οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είχαν υψηλότερη συστηματική έκθεση στην ατομοξετίνη από τους υγιείς εθελοντές (μία αύξηση 65 % περίπου), αλλά δεν υπήρχε διαφορά όταν έγινε διόρθωση της έκθεσης για χορηγούμενη δόση ανά mg/kg. Επομένως, το Strattera μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΔΕΠΥ που πάσχουν από νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή μικρότερου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια με χρήση του συνήθους δοσολογικού σχήματος. Η ατομοξετίνη είναι πιθανόν να επιδεινώσει την υπέρταση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2).

Περίπου 7 % των Καυκασίων έχουν γονότυπο που αντιστοιχεί σε ένα μη λειτουργικό ένζυμο CYP2D6 (οι αποκαλούμενοι ως CYP2D6 πτωχοί μεταβολιστές). Οι ασθενείς με τον

γονότυπο αυτό έχουν αρκετά υψηλότερη έκθεση στην ατομοξετίνη σε σύγκριση με εκείνους που έχουν το λειτουργικό ένζυμο. Οι πτωχοί μεταβολιστές έχουν επομένως μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.2). Για τους ασθενείς με γνωστό γονότυπο πτωχού μεταβολισμού, μπορεί να εξεταστεί η έναρξη με μια χαμηλότερη δόση και μια βραδύτερη τιτλοποίηση.

*Ηλικιωμένα άτομα:* η χρήση της ατομοξετίνης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

**Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών:**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Strattera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Επομένως, το Strattera δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4).

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOΙ). Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται πριν την παρέλευση τουλάχιστον 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας με οποιοδήποτε MAOΙ. Η θεραπεία με MAOΙ δεν πρέπει να αρχίζει πριν την παρέλευση 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή της ατομοξετίνης.

Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αφού στις κλινικές μελέτες η χρήση της ατομοξετίνης συσχετίστηκε με έναν αυξημένο κίνδυνο μυδρίασης.

Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές ή διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου [Βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση - Καρδιαγγειακές επιδράσεις]. Σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν σοβαρή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή αποφρακτική νόσος, στηθάγχη, αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια, καρδιομυοπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες και διαυλοπάθειες (διαταραχές που προκαλούνται από τη δυσλειτουργία των διαύλων των ιόντων). Σοβαρές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου μπορεί να περιλαμβάνουν ανεύρυσμα εγκεφάλου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα ή ιστορικό

φαιοχρωμοκυττώματος (Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

κατά τη χρήση - Καρδιαγγειακές επιδράσεις).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αυτοκτονική συμπεριφορά

Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικός ιδεασμός) αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ατομοξετίνη. Σε διπλά τυφλές κλινικές μελέτες, η αυτοκτονική συμπεριφορά δεν ήταν συχνή, αλλά παρατηρήθηκε πιο συχνά ανάμεσα σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν ατομοξετίνη σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα οποία δεν είχαν παρουσιάσει αντίστοιχα συμβάματα. Σε διπλά τυφλές κλινικές μελέτες ενηλίκων, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς μεταξύ της ατομοξετίνης και του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που θεραπεύονται για τη ΔΕΠΥ πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για την εμφάνιση ή επιδείνωση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Αιφνίδιος θάνατος σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες

Σε ασθενείς με ανατομικές καρδιακές ανωμαλίες που λάμβαναν ατομοξετίνη σε συνήθη δοσολογία έχει αναφερθεί αιφνίδιος θάνατος. Παρόλο που κάποιες σοβαρές ανατομικές καρδιακές ανωμαλίες από μόνες τους φέρουν αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο, η ατομοξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστές σοβαρές ανατομικές καρδιακές ανωμαλίες και με τη συμβουλή ειδικού καρδιολόγου.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

H χορήγηση της ατομοξετίνης μπορεί να επηρεάσει τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση.

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη εμφάνισαν μία μέτρια αύξηση του καρδιακού ρυθμού (μέση αύξηση < 10 bpm) ή/και αύξηση της αρτηριακής πίεσης (μέση αύξηση < 5 mmHg) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Παρόλα αυτά, συνδυασμένα δεδομένα από ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ΔΕΠΥ έδειξαν ότι περίπου 8-12% των παιδιών και εφήβων και 6-10% των ενηλίκων, παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό (20 παλμοί ανά λεπτό ή περισσότεροι) και την αρτηριακή πίεση (15-20 mm Hg ή μεγαλύτερη). Η ανάλυση των δεδομένων αυτών των κλινικών μελετών έδειξε ότι περίπου 15-26% των παιδιών και εφήβων και 27-32% των ενηλίκων, που παρουσιάζουν τέτοιες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατομοξετίνη, είχαν εμμένουσες ή προοδευτικές αυξήσεις. Οι μακροχρόνια εμμένουσες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση μπορούν δυνητικά να συμβάλλουν σε κλινικές επιπτώσεις, όπως υπερτροφία του μυοκαρδίου.

Ως αποτέλεσμα αυτών των ευρημάτων, οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με ατομοξετίνη θα πρέπει να έχουν ένα προσεκτικό ιστορικό και να υποβάλλονται σε φυσική εξέταση προκειμένου να εκτιμηθεί η ύπαρξη καρδιακής νόσου. Εάν τα αρχικά ευρήματα υποδεικνύουν τέτοιο ιστορικό ή ασθένεια οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω καρδιακή εκτίμηση από ειδικό γιατρό.

Συνιστάται να μετριέται και να καταγράφεται ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση

πριν την έναρξη και κατά τη διάρκειά της θεραπείας, μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και τουλάχιστον κάθε 6 μήνες για την ανίχνευση πιθανών κλινικά σημαντικών αυξήσεων. Για παιδιατρικούς ασθενείς, συνιστάται η χρήση ενός διαγράμματος εκατοστιαίας θέσης. Για τους ενήλικες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναφοράς για την υπέρταση.

Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές ή διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου (Βλέπε παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις - Σοβαρές Καρδιαγγειακές Διαταραχές και Διαταραχές των Αγγείων του Εγκεφάλου). Η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς των οποίων οι υποκείμενες ιατρικές παθήσεις θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, όπως στους ασθενείς με υπέρταση, ταχυκαρδία ή καρδιαγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, θωρακικό άλγος κατά την κόπωση, ανεξήγητη συγκοπή, δύπνοια ή άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν καρδιακή νόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατομοξετίνη θα πρέπει να υποβληθούν άμεσα σε καρδιακή αξιολόγηση από ειδικό γιατρό.

Επιπρόσθετα, η ατομοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.5 και 4.8).

Έχει επίσης αναφερθεί ορθοστατική υπόταση. Η ατομοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε οποιαδήποτε κατάσταση που προδιαθέτει τους ασθενείς σε υπόταση ή σε καταστάσεις που σχετίζονται με απότομες μεταβολές καρδιακού ρυθμού ή με μεταβολές της αρτηριακής πίεσης.

Αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις

Οι ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αγγειοεγκεφαλικές καταστάσεις (όπως με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, συγχορηγούμενα φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση) θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε επίσκεψη για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα μετά την έναρξη της θεραπείας με ατομοξετίνη.

Ηπατικές επιδράσεις

Πολύ σπάνια, αυθόρμητες αναφορές ηπατικών βλαβών, εμφανιζόμενες με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης με ίκτερο, έχουν αναφερθεί. Επίσης πολύ σπάνια, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική βλάβη, περιλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Η αγωγή του Strattera θα πρέπει να διακόπτεται και δεν θα πρέπει να επαναρχίζει σε ασθενείς με ίκτερο ή εργαστηριακές ενδείξεις ηπατικής βλάβης.

Ψυχωσικά ή μανιακά συμπτώματα

Επαγόμενα σοβαρά ψυχωσικά ή μανιακά συμπτώματα, π.χ., ψευδαισθήσεις, παραληρητικές σκέψεις, μανία, διέγερση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψυχωσικής ασθένειας ή μανίας μπορεί να προκληθούν από τη χορήγηση της ατομοξετίνης στη συνήθη δοσολογία. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, θα πρέπει να εξεταστεί ο πιθανός αιτιολογικός συσχετισμός της ατομοξετίνης και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας. Η πιθανότητα το Strattera να προκαλέσει την παρόξυνση των προϋπαρχόντων ψυχωσικών ή μανιακών συμπτωμάτων δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Επιθετική συμπεριφορά, εχθρική συμπεριφορά ή συναισθηματική αστάθεια

Η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές μελέτες με παιδιά, εφήβους και ενήλικες που λάμβαναν Strattera σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές μελέτες, συναισθηματική αστάθεια παρατηρήθηκε συχνότερα στα παιδιά που λάμβαναν θεραπεία με Strattera σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή την επιδείνωση επιθετικής και εχθρικής συμπεριφοράς ή συναισθηματικής αστάθειας.

Ενδεχόμενες αλλεργικές αντιδράσεις

Δεν έχουν αναφερθεί συχνά αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα και κνίδωση σε ασθενείς που λαμβάνουν ατομοξετίνη.

Επιληπτικές κρίσεις

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι ένας δυνητικός κίνδυνος για την ατομοξετίνη. Η αγωγή με ατομοξετίνη θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Η διακοπή της ατομοξετίνης θα πρέπει να εξετάζεται σε οποιοδήποτε ασθενή, εμφανίζει επιληπτική κρίση ή εκείνους στους οποίους παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων χωρίς να ανιχνεύεται άλλη αιτιολογία.

Αύξηση και ανάπτυξη

Η αύξηση και η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στα παιδιά και τους εφήβους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατομοξετίνη. Οι ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας σε παιδιά και εφήβους που δεν έχουν ανάπτυξη ή ικανοποιητική αύξηση του σωματικού βάρους.

Τα κλινικά δεδομένα δεν υποδηλώνουν επιβλαβή επίδραση της ατομοξετίνης στη γνωστική λειτουργία ή στην σεξουαλική ωρίμανση. Εντούτοις, η ποσότητα των διαθέσιμων δεδομένων μακροχρόνιας χορήγησης, είναι περιορισμένα. Επομένως, οι ασθενείς που απαιτούν μακροχρόνια αγωγή θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση Συνυπάρχουσας Κατάθλιψης, Άγχους και Ακούσιων Μυικών Συσπάσεων (Τικ)

Σε μία ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΕΠΥ και με συνυπάρχοντα χρόνια κινητικά τικ ή διαταραχή Tourette, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατομοξετίνη δεν εμφάνισαν επιδείνωση των τικ σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo). Σε μία ελεγχόμενη μελέτη σε έφηβους ασθενείς με ΔΕΠΥ και συνυπάρχουσα Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατομοξετίνη δεν εμφάνισαν επιδείνωση της κατάθλιψης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo). Σε δύο ελεγχόμενες μελέτες (μία σε παιδιατρικούς ασθενείς και μία σε ενήλικες ασθενείς) σε ασθενείς με ΔΕΠΥ και συνυπάρχουσες αγχώδης διαταραχές, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατομοξετίνη δεν εμφάνισαν επιδείνωση του άγχους σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo).

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές, μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος, για το άγχος και την κατάθλιψη ή την καταθλιπτική διάθεση και πολύ σπάνιες αναφορές για τα τικ σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ατομοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ΔΕΠΥ με ατομοξετίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ή την επιδείνωση συμπτωμάτων άγχους, καταθλιπτικής διάθεσης και κατάθλιψης ή τικ.

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών

Το Strattera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 ετών καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλη θεραπευτική χρήση

Το Strattera δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία σοβαρών καταθλιπτικών επεισοδίων ή/και αγχωδών διαταραχών, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν σε ενηλίκους με αντίστοιχες παθήσεις και απουσία ΔΕΠΥ, δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στην ατομοξετίνη:

Αναστολείς MAOΙ: Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται με MAOΙ (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς του CYP2D6 (SSRIs (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη), κινιδίνη, τερβιναφίνη): Σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα, η έκθεση στην ατομοξετίνη μπορεί να είναι 6- έως 8- φορές μεγαλύτερη και οι Css max 3 έως 4 φορές υψηλότερη, γιατί μεταβολίζεται μέσω του CYP2D6. Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2D6, δοσολογική αναπροσαρμογή και βραδύτερη τιτλοποίηση και τελική χαμηλότερη δοσολογία της ατομοξετίνης μπορεί να απαιτηθεί. Σε περίπτωση που ένας αναστολέας του CYP2D6 συνταγογραφείται ή διακόπτεται μετά τη τιτλοποίηση στην κατάλληλη δόση της ατομοξετίνης, η κλινική ανταπόκριση και η ανεκτικότητα θα πρέπει να επανεκτιμώνται για να καθοριστεί εάν απαιτείται δοσολογική αναπροσαρμογή στον συγκεκριμένο ασθενή.

Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται ατομοξετίνη με ισχυρούς αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, πέραν του CYP2D6, σε ασθενείς οι οποίοι είναι πτωχοί CYP2D6

μεταβολιστές, αφού ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αυξήσεων στην *in vivo* έκθεση στην ατομοξετίνη είναι άγνωστος.

*Σαλβουταμόλη (ή άλλοι β2 αγωνιστές)*

Η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλή δόση σαλβουταμόλης που χορηγείται με νεφελοποιητή ή συστηματικά (ή άλλους β2 αγωνιστές), διότι ενδέχεται να ενισχυθεί η δράση της σαλβουταμόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση βρέθηκαν αντιφατικά συμπεράσματα. Η συστηματική χορήγηση της σαλβουταμόλης (600 μg i.v. πάνω από 2 ώρες) σε συνδυασμένη αγωγή με ατομοξετίνη (60 mg δύο φορές ημερησίως για 5 μέρες) προκάλεσε αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Τα φαινόμενα αυτά ενισχύθηκαν από την χορήγηση της ατομοξετίνης (60 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες) και ήταν πιο έντονα μετά από αρχική συγχορήγηση της σαλβουταμόλης και της ατομοξετίνης αλλά επανήλθαν στις αρχικές τιμές μετά από 8 ώρες. Παρόλα αυτά, σε μία ξεχωριστή μελέτη οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό της συνήθους εισπνεόμενης δόσης σαλβουταμόλης (200 μg) δεν αυξήθηκαν από τη σύντομη περίοδο συγχορήγησης με ατομοξετίνη (80 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες) σε μία μελέτη με υγιείς ενήλικες Ασιάτες που ήταν εκτεταμένοι μεταβολιστές της ατομοξετίνης. Παρόμοια ο καρδιακός ρυθμός μετά από πολλαπλές εισπνοές σαλβουταμόλης (800 μg) ήταν παρόμοιος είτε με τη χορήγηση είτε όχι ατομοξετίνης.

Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης και οι δοσολογικές προσαρμογές μπορεί να δικαιολογηθούν είτε για την ατομοξετίνη είτε για τη σαλβουταμόλη (ή άλλους β2 αγωνιστές) σε περίπτωση σημαντικής αύξησης του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης αυτών των φαρμάκων.

Ενδεχόμενος αυξημένος κίνδυνος για παράταση του διαστήματος QT υφίσταται όταν η ατομοξετίνη χορηγείται με άλλα φάρμακα που προκαλούν παράταση του διαστήματος QT, (όπως νευροληπτικά, τάξης ΙΑ και ΙΙΙ αντιαρρυθμικά, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη, μεθαδόνη, μεφλοκίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, λίθιο ή σιζαπρίδη), φάρμακα που προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές (όπως θειαζιδικά διουρητικά) και φάρμακα που αναστέλλουν το κυτόχρωμα CYP2D6.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι ένας δυνητικός κίνδυνος για την ατομοξετίνη. Συνιστάται προσοχή όταν η ατομοξετίνη χορηγείται παράλληλα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό επιληπτικών κρίσεων (όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή οι SSRIs, τα νευροληπτικά, οι φαινοθειαζίνες ή οι βουτυροφαινόνες, η μεφλοκίνη, η χλωροκίνη, η βουπροπιόνη ή η τραμαδόλη). (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπλέον συνιστάται προσοχή όταν διακόπτεται η ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες εξαιτίας πιθανών επιληπτικών κρίσεων λόγω απόσυρσης.

*Αντιυπερτασικά φάρμακα*

Η χορήγηση της ατομοξετίνης με αντιυπερτασικά φάρμακα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Λόγω πιθανής αύξησης της αρτηριακής πίεσης, η ατομοξετίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και η επαναξιολόγηση της θεραπείας με ατομοξετίνη ή με αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να δικαιολογηθεί σε περίπτωση σημαντικών μεταβολών της αρτηριακής πίεσης.

*Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες ή φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση*

Λόγω των πιθανών αυξήσεων των επιδράσεων της αρτηριακής πίεσης, η χορήγηση της ατομοξετίνης με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες ή άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξάνουν την αρτηριακή πίεση θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (όπως η σαλβουταμόλη). Συνιστάται προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και η επαναξιολόγηση της θεραπείας είτε με ατομοξετίνη είτε με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες μπορεί να δικαιολογηθεί σε περίπτωση σημαντικών μεταβολών στην αρτηριακή πίεση.

*Φάρμακα που Επιδρούν στη Νοραδρεναλίνη*

Τα φάρμακα που επιδρούν στη νοραδρεναλίνη πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, όταν συγχορηγείται ατομοξετίνη, διότι υπάρχει πιθανότητα αθροιστικής φαρμακολογικής δράσης ή συνέργειας. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι τα αντικαταθλιπτικά όπως η ιμιπραμίνη, η βενλαφαξίνη και η μιρταζαπίνη, ή τα αποσυμφορητικά όπως η ψευδοεφεδρίνη ή η φαινυλεφρίνη.

*Φάρμακα που Επηρεάζουν το Γαστρικό pH*

Τα φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH (υδροξείδιο μαγνησίου/υδροξείδιο αργιλίου, ομεπραζόλη) δεν είχαν καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της ατομοξετίνης.

*Φάρμακα με Υψηλή Σύνδεση στις Πρωτεΐνες Πλάσματος*

*Ιn vitro* μελέτες εκτόπισης φαρμάκων πραγματοποιήθηκαν με ατομοξετίνη και άλλα φάρμακα με υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η βαρφαρίνη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η φαινυτοΐνη ή η διαζεπάμη δεν επηρέασαν τη σύνδεση της ατομοξετίνης με την ανθρώπινη λευκωματίνη. Ομοίως, η ατομοξετίνη δεν επηρέασε τη σύνδεση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών με την ανθρώπινη λευκωματίνη.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

*Εγκυμοσύνη*

Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν, σε γενικές γραμμές. άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Για την ατομοξετίνη, τα κλινικά δεδομένα έκθεσης σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης είναι περιορισμένα. Τα δεδομένα αυτά είναι ανεπαρκή για να υποδείξουν είτε σχέση είτε απουσία σχέσης μεταξύ της ατομοξετίνης και των ανεπιθύμητων εκβάσεων εγκυμοσύνης ή/και θηλασμού. Η ατομοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, παρά μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος (για τη μητέρα) δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

*Θηλασμός*

Η ατομοξετίνη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η ατομοξετίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της έλλειψης δεδομένων, η χορήγηση της ατομοξετίνης θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών είναι περιορισμένα. Η ατομοξετίνη έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης κόπωσης, υπνηλίας και ζάλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε παιδιατρικούς και ενηλίκους ασθενείς.Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή όταν χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα, έως ότου βεβαιωθούν επαρκώς ότι η απόδοσή τους δεν επηρεάζεται από την ατομοξετίνη.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Παιδιά και έφηβοι:

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) παιδιατρικές κλινικές μελέτες η κεφαλαλγία, το κοιλιακό άλγος1 και μειωμένη όρεξη είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν πιο συχνά με την ατομοξετίνη και αναφέρονται περίπου από 19 %, 18 % και 16 % των ασθενών, αντίστοιχα, αλλά σπανίως οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου (ποσοστά διακοπής της αγωγής είναι 0,1 % για την κεφαλαλγία, 0,2 % για το κοιλιακό άλγος και 0,0 % για τη μειωμένη όρεξη). Το κοιλιακό άλγος και η μειωμένη όρεξη είναι συνήθως παροδικές.

Σε συσχετισμό με τη μειωμένη όρεξη, ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν καθυστερημένη ανάπτυξη στην έναρξη της θεραπείας τόσο στην αύξηση του σωματικού βάρους όσο και στην αύξηση ύψους. Κατά μέσο όρο, μετά από μία αρχική μείωση του σωματικού βάρους και αύξηση του ύψους, οι ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη ανέκτησαν το μέσο σωματικό βάρος και ύψος όπως προβλέπεται από τα αρχικά ομαδικά δεδομένα της μακροχρόνιας θεραπείας.

Ναυτία, έμετος και η υπνηλία2 μπορεί να εκδηλωθούν σε ποσοστό περίπου 10 % έως 11 % των ασθενών, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας. Ωστόσο, τα συμβάματα αυτά ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και παροδικά, ενώ δεν επέφεραν σημαντικό αριθμό διακοπής της θεραπευτικής αγωγής (ποσοστά διακοπής ≤ 0,5 %).

Τόσο στις παιδιατρικές όσο και στις εφηβικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη παρουσίασαν αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λόγω της επίδρασης στον νοραδρενεργικό τόνο έχει αναφερθεί ορθοστατική υπόταση

(0,2 %) και λιποθυμικό επεισόδιο (0,8 %) σε ασθενείς που έλαβαν ατομοξετίνη. Η ατομοξετίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε οποιαδήποτε κατάσταση που ενδέχεται να προδιαθέτει για εμφάνιση υπότασης.

Ο ακόλουθος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και στις εργαστηριακές έρευνες από κλινικές μελέτες καθώς και στις αυθόρμητες αναφορές, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, από παιδιά και εφήβους:

*Πίνακας: Ανεπιθύμητες Ενέργειες*

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές

(≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Πολύ** **Συχνές**≥1/10 | **Συχνές**≥1/100 έως <1/10 | **Όχι συχνές**≥1/1.000 έως <1/100 | **Σπάνιες**≥1/10.000 έως <1/1.000 |
| **Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης**  | Μειωμένη όρεξη | Aνορεξία (απώλεια όρεξης) |  |  |
| **Ψυχιατρικές****Διαταραχές**  |  | Ευερεθιστότητα, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, αϋπνία3, διέγερση\*, άγχος, κατάθλιψη και καταθλιπτική διάθεση\*, τικ \*. | Αυτοκτονικά συμβάματα, επιθετικότητα, εχθρότητα, συναισθηματική αστάθεια\*,Ψύχωση (συμπεριλαμβανομένων των ψευδαισθήσεων)\*. |  |
| **Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος** | Κεφαλαλγία, υπνηλία2  | Ζάλη | Συγκοπή, τρόμος, ημικρανία, παραισθησία\*,υπαισθησία\*, Επιληπτικοί σπασμοί\*\*. |  |
| **Οφθαλμικές Διαταραχές** |  | Mυδρίαση |  |  |
| **Καρδιακές Διαταραχές** |  |  | Αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, παράταση διαστήματος QT\*\*.  |  |
| **Αγγειακές Διαταραχές** |  |  |  | Φαινόμενο Raynaud |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου** |  |  | Δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4) |  |
| **Διαταραχές Γαστρεντερικού Συστήματος** | Κοιλιακό άλγος1, έμετος, ναυτία | Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία |  |  |
| **Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων** |  |  | Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος\*. | Μη φυσιολογικές/αυξημένες τιμές ηπατικών δοκιμασιών, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική βλάβη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια\*. |
| **Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού** |  | Δερματίτιδα, κνησμός, εξάνθημα. | Αυξημένη εφίδρωση, αλλεργικές αντιδράσεις. |   |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  |  |  | Δυσκολία στην ούρηση, κατακράτηση ούρων |
| **Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού** |  |  |  | Πριαπισμός, άλγος στο γενετικό σύστημα των αρρένων |
| **Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης**  |  | Κόπωση, λήθαργοςΘωρακικό άλγος (βλέπε παράγραφο 4.4 | Εξασθένηση |  |
| **Παρακλινικές Εξετάσεις** | Αρτηριακή πίεση αυξημένη4, Καρδιακός ρυθμός αυξημένος4  | Σωματικό βάρος μειωμένο |  |  |

1 Επίσης περιλαμβάνει άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσφορία του στομάχου, κοιλιακή δυσφορία και επιγαστρική δυσφορία.

2 Επίσης περιλαμβάνει καταστολή

3 Περιλαμβάνει αρχική, ενδιάμεση και τελική αϋπνία (πολύ πρωινή αφύπνιση)

4 Τα ευρήματα σχετικά με τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση βασίζονται σε μέτρηση ζωτικών σημείων.

 \* Βλέπε παράγραφο 4.4

\*\* Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5

Πτωχός CYP2D6 μεταβολισμός (ΠΜ)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 2 % των ασθενών με πτωχό CYP2D6 μεταβολισμό (ΠΜ) και είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σε αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς με εκτεταμένο CYP2D6 μεταβολισμό (ΕΜ): μειωμένη όρεξη (24,1 % των ΠM, 17,0 % των EM), αϋπνία στο σύνολο της (περιλαμβάνει αϋπνία, ενδιάμεση αϋπνία και αρχική αϋπνία, 14,9% των ΠΜ, 9,7 % των ΕΜ), κατάθλιψη στο σύνολο της (περιλαμβάνει κατάθλιψη, μείζων κατάθλιψη, σύμπτωμα κατάθλιψης, καταθλιπτική διάθεση και δυσφορία, 6,5 % των ΠΜ και 4,1 % των ΕΜ), μείωση βάρους (7,3 % των ΠΜ , 4,4 % των ΕΜ), δυσκοιλιότητα 6,8% των ΠΜ, 4,3% των ΕΜ), τρόμος (4,5 % των ΠΜ, 0,9 % των ΕΜ), καταστολή (3,9 % των ΠΜ. 2,1 % των ΕΜ) εκδορά (3,9 % των ΠΜ, 1,7 % των ΕΜ), ενούρηση (3,0 % των ΠM, 1,2 % των EM), επιπεφυκίτιδα (2,5 % των ΠM, 1,2 % των EM), λιποθυμικό επεισόδιο (2,5 % των ΠM, 0,7 % των EM), πολύ πρωινή αφύπνιση (2,3 % των ΠΜ και 0,8 % των ΕΜ), μυδρίαση (2,0 % των ΠM, 0,6 % των EM). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια αλλά αξιοσημείωτα είναι: η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (0,8 % των ΠM, 0,1 % των EM). Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 10 εβδομάδων, η απώλεια βάρους ήταν περισσότερο έκδηλη σε ΠΜ ασθενείς (μέση τιμή 0,6 kg σε ΕΜ και 1,1 kg σε ΠΜ).

Ενήλικες:

Στις κλινικές μελέτες ενηλίκων με ΔΕΠΥ, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατομοξετίνη, αφορούσε στο γαστρεντερικό και το νευρικό σύστημα και τις ψυχιατρικές διαταραχές. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥5%) που αναφέρθηκαν ήταν μειωμένη όρεξη (14,9%), αϋπνία (11,3%), κεφαλαλγία (16,3%), ξηροστομία (18,4%) και ναυτία (26,7%). Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα ως βαριάς μορφής ήταν η ναυτία, η αϋπνία, η κόπωση και η κεφαλαλγία. Αιτιάσεις κατακράτησης ούρων ή δυσκολίας στην έναρξη της ούρησης σε ενήλικες ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικά σχετιζόμενες με την ατομοξετίνη.

Ο ακόλουθος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και στις εργαστηριακές έρευνες από κλινικές μελέτες καθώς και στις αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος από ενήλικες.

*Πίνακας: Ανεπιθύμητες Ενέργειες*

Μέτρηση συχνότητας: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Πολύ** **Συχνές**≥1/10 | **Συχνές**≥1/100 έως <1/10 | **Όχι συχνές**≥1/1.000 έως <1/100 | **Σπάνιες**≥1/10.000 έως <1/1.000 |
| **Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης**  | Μειωμένη όρεξη |  |  |  |
| **Ψυχιατρικές****Διαταραχές**  | Αϋπνία2 | Διέγερση\*, μειωμένη γενετήσια ορμή, διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη και καταθλιπτική διάθεση\*,άγχος. | Αυτοκτονικά συμβάματα\*, επιθετικότητα, εχθρότητα και συναισθηματική αστάθεια\*, νευρικότητα, τικ\*. | Ψύχωση (περιλαμβανομένων και των ψευδαισθήσεων)\*. |
| **Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος** | Κεφαλαλγία. | Ζάλη, δυσγευσία, παραισθησία, υπνηλία (συμπεριλαμβανομένης καταστολής), τρόμος. | Συγκοπή, ημικρανία, υπαισθησία\*. | Επιληπτικοί σπασμοί\*\*. |
| **Καρδιακές Διαταραχές** |  | Αίσθημα προκάρδιων παλμών, ταχυκαρδία | Παράταση διαστήματοςQT\*\*. |  |
| **Αγγειακές Διαταραχές** |  | Εξάψεις | Ψυχρότητα στα άκρα | Φαινόμενο Raynaud |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου** |  |  | Δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4) |  |
| **Διαταραχές Γαστρεντερικού Συστήματος** | Ξηροστομία, Ναυτία | Κοιλιακό άλγος1, δυσκοιλιότητα,δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος. |  |  |
| **Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων** |  |  |  | Μη φυσιολογικές/αυξημένες τιμές ηπατικών δοκιμασιών, ίκτερος, ηπατίτιδα, ηπατική βλάβη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη\*. |
| **Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού** |  | Δερματίτιδα,αυξημένη εφίδρωση, εξάνθημα. | Αλλεργικές αντιδράσεις4, κνησμός, κνίδωση. |   |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** |  |  | Μυϊκοί σπασμοί. |  |
| **Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών** |  | Δυσουρία, συχνουρία, δυσκολία στην ούρηση, κατακράτηση ούρων. | Επιτακτική ούρηση |  |
| **Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού** |  | Δυσμηνόρροια, διαταραχές εκσπερμάτισης, στυτική δυσλειτουργία, προστατίτιδα, άλγος στο γενετικό σύστημα των αρρένων. | Αποτυχία εκσπερμάτισης,διαταραχές εμμηνορρυσίας, επίδραση στον οργασμό. | Πριαπισμός. |
| **Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης**  |  | Εξασθένηση, κόπωση, λήθαργος, ρίγη, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, δίψα. | Αίσθημα ψυχρούΘωρακικό άλγος (βλέπε παράγραφο 4.4) |  |
| **Παρακλινικές Εξετάσεις** | Αρτηριακή πίεση αυξημένη3, Καρδιακός ρυθμός αυξημένος3 | Σωματικό βάρος μειωμένο |  |  |

1 Επίσης περιλαμβάνει άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσφορία του στομάχου, κοιλιακή δυσφορία και επιγαστρική δυσφορία.

2 Επίσης περιλαμβάνει αρχική αϋπνία, ενδιάμεση αϋπνία και τελική αϋπνία (πολύ πρωινή αφύπνιση).

3 Τα ευρήματα σχετικά με τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση βασίζονται σε μέτρηση ζωτικών σημείων.

4 Περιλαμβάνει αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειονευρωτικό οίδημα.

\* Βλέπε παράγραφο 4.4

\*\* Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5

Πτωχός CYP2D6 μεταβολισμός (ΠΜ)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 2% των ασθενών, με πτωχό CYP2D6 μεταβολισμό (ΠΜ) και είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σε αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς με εκτεταμένο CYP2D6 μεταβολισμό (ΕΜ): θολή όραση (3,9% των ΠΜ, 1,3% των EM), ξηροστομία (34,5% των ΠΜ, 17,4% των EM), δυσκοιλιότητα (11,3% των ΠΜ, 6,7% των EM), νευρικότητα (4,9% των ΠΜ, 1,9% των EM), μειωμένη όρεξη (23,2% των ΠΜ, 14,7% των EM), λειομύωμα μήτρας (2,3% των ΠΜ, 0,1% των EM), τρόμος (5,4% των ΠΜ, 1,2% των EM), αϋπνία (19,2% των ΠΜ, 11,3% των EM), διαταραχές ύπνου (6,9% των ΠΜ, 3,4% των EM), ενδιάμεση αϋπνία (5,4% των ΠΜ, 2,7% των EM), τελική αϋπνία (3% των ΠΜ, 0,9% των EM), κατακράτηση ούρων (5,9% των ΠΜ, 1,2% των EM), στυτική δυσλειτουργία (20,9% των ΠΜ, 8,9% των EM), διαταραχή εκσπερμάτισης (6,1% των ΠΜ, 2,2% των EM), υπερίδρωση (14,8% των ΠΜ, 6,8% των EM), περιφερική ψυχρότητα (3% των ΠΜ, 0,5% των EM).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Σημεία και συμπτώματα:

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη μοιραίας έκβασης οξέων και χρόνιων υπερδοσολογιών της ατομοξετίνης μόνης. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάματα που συνοδεύουν την οξεία και χρόνια υπερδοσολογία ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, υπνηλία, ζάλη, τρόμος και διαταραγμένη συμπεριφορά. Επίσης αναφέρθηκαν υπερδραστηριότητα και διέγερση. Σημεία και συμπτώματα συμβατά με ήπια έως μέτρια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (π.χ. ταχυκαρδία, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μυδρίαση και ξηροστομία) είχαν επίσης παρατηρηθεί και αναφορές κνησμού και εξανθημάτων είχαν ληφθεί. Τα περισσότερα από τα συμβάματα αυτά ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Επιληπτικές κρίσεις και πολύ σπάνια παράταση του διαστήματος QT έχουν αναφερθεί σε μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με ατομοξετίνη. Επίσης, έχουν υπάρξει αναφορές μοιραίας έκβασης, οξέων υπερδοσολογιών που περιλάμβαναν μικτή λήψη ατομοξετίνης με τουλάχιστον ένα άλλο φάρμακο.

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία από υπερδοσολογία ατομοξετίνης. Μοιραίες εκβάσεις από υπερδοσολογία δεν έχουν αναφερθεί στις κλινικές μελέτες.

Αντιμετώπιση της Υπερδοσολογίας:

Η βατότητα των αεροφόρων οδών πρέπει να εξασφαλίζεται. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος για τον περιορισμό της απορρόφησης του φαρμάκου στη περίπτωση που ο ασθενής προσέρχεται στον ειδικό μέσα σε μια ώρα από την λήψη . Συνιστάται η παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών σημείων, σε συνδυασμό με τα κατάλληλα μέτρα συμπτωματικής και υποστηρικτικής αντιμετώπισης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 6 ώρες. Επειδή η ατομοξετίνη συνδέεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να έχει ωφέλιμο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κεντρικά δρώντα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.

κωδικός ATC: N06BA9.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ατομοξετίνη είναι ένας ιδιαίτερα εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας των αντλιών επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης του προσυναπτικού νευρώνα που θεωρείται ότι αποτελεί το μηχανισμό δράσης της, χωρίς να επηρεάζει άμεσα τις αντλίες επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή της ντοπαμίνης. Η ατομοξετίνη έχει ελάχιστη χημική συγγένεια για άλλους νοραδρενεργικούς υποδοχείς ή για άλλες νευροδιαβιβαστικές αντλίες ή υποδοχείς. Η ατομοξετίνη έχει δύο κύριους οξειδωτικούς μεταβολίτες: την 4-υδροξυατομοξετίνη και την N-δεσμεθυλατομοξετίνη. Η 4-υδροξυατομοξετίνη είναι ισοδύναμη με την ατομοξετίνη ως προς την αναστολή των αντλιών επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης αλλά, αντίθετα από την ατομοξετίνη, ο μεταβολίτης αυτός εμφανίζει επίσης κάποια ανασταλτική δραστηριότητα στην αντλία επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Εντούτοις, οποιαδήποτε επίδραση στην αντλία αυτή είναι πιθανό να είναι ελάχιστη, αφού το μεγαλύτερο μέρος της

4-υδροξυατομοξετίνης περαιτέρω μεταβολίζεται έτσι ώστε να κυκλοφορεί στο πλάσμα, σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις (1 % της συγκέντρωσης της ατομοξετίνης σε εκτεταμένους μεταβολιστές και 0,1 % της συγκέντρωσης της ατομοξετίνης σε πτωχούς μεταβολιστές). Η N-δεσμεθυλατομοξετίνη έχει ουσιαστικά μικρότερη φαρμακολογική δραστικότητα σε σύγκριση με την ατομοξετίνη. Κυκλοφορεί στο πλάσμα σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στα άτομα με εκτενή μεταβολισμό και σε συγκρίσιμες συγκεντρώσεις με την μητρική ουσία στα άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό σε σταθερή κατάσταση.

Η ατομοξετίνη δεν είναι ένα ψυχοδιεγερτικό και δεν είναι ένα παράγωγο αμφεταμίνης. Σε μία τυχαιοποιημένης κατανομής διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, ενδεχόμενης κατάχρησης σε ενήλικες ασθενείς, κατά την οποία συγκρίθηκαν οι επιδράσεις της ατομοξετίνης και του εικονικού φάρμακου, η ατομοξετίνη δεν συσχετίστηκε με ανταπόκριση που να δηλώνει διεγερτικές ή ευφοριογόνες ιδιότητες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Το Strattera έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες με πάνω από 5.000 παιδιά και εφήβους με ΔΕΠΥ. Η αποτελεσματικότητα του Strattera στην οξεία φάση θεραπείας της ΔΕΠΥ αρχικά αποδείχθηκε σε έξι τυχαιοποιημένης κατανομής διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διάρκειας έξι έως εννέα εβδομάδων. Τα σημεία και συμπτώματα της ΔΕΠΥ αξιολογήθηκαν με μία σύγκριση της μέσης μεταβολής από την αρχική έως την τελική εκτίμηση για τους ασθενείς που έλαβαν Strattera και εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε καθεμία από τις έξι κλινικές μελέτες, η ατομοξετίνη εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή από το εικονικό φάρμακο αναφορικά με τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ.

Επίσης, η αποτελεσματικότητα της ατομοξετίνης στη διατήρηση της ανταπόκρισης των συμπτωμάτων αποδείχθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, διάρκειας ενός (1) έτους, με περισσότερα από 400 παιδιά και εφήβους, η οποία διεξήχθη κυρίως στην Ευρώπη (περίπου 3 μηνών ανοικτή οξείας φάσης αγωγή και κατόπιν διάρκειας 9 μηνών διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο θεραπεία συντήρησης). Το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασαν μετά από 1 χρόνο ήταν 18,7 % και 31,4 % (ατομοξετίνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Μετά από 1 χρόνο θεραπείας με ατομοξετίνη, οι ασθενείς που συνέχισαν την ατομοξετίνη για επιπλέον 6 μήνες είχαν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής ή μερικής επανεμφάνισης συμπτωμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με δραστική ουσία και μεταφέρθηκαν σε εικονικό φάρμακο (2 % έναντι 12 %, αντίστοιχα). Για παιδιά και εφήβους, η περιοδική επανεκτίμηση του οφέλους της συνεχιζόμενης αγωγής κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χορήγησης θα πρέπει να επανεκτιμάται.

Το Strattera ήταν αποτελεσματικό ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση καθώς και σε δύο ίσες διαιρεμένες δόσεις που χορηγούνται μία το πρωί και μία αργά το απόγευμα ή νωρίς το βράδυ. Το Strattera χορηγούμενο μία φορά ημερησίως εμφάνισε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σύμφωνα με την κρίση των γονέων και δασκάλων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Strattera σε μία υποκατηγορία του παιδιατρικού πληθυσμού - ηλικίας 4 έως 6 ετών - στη θεραπεία της ΔΕΠΥ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση)

*Συγκριτικές μελέτες με ενεργό φάρμακο*

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, σε παράλληλες ομάδες, παιδιατρική μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων για την εξέταση της μη κατωτερότητας της ατομοξετίνης σε σύγκριση με τη μεθυλφαινιδάτη παρατεταμένης αποδέσμευσης, ο συγκριτικός παράγοντας αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με ανώτερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σύγκριση με την ατομοξετίνη. Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ήταν 23,5% (placebo), 44,6% (ατομοξετίνη) και 56,4% (μεθυλφαινιδάτη). Τόσο η ατομοξετίνη όσο και ο συγκριτικός παράγοντας ήταν στατιστικά ανώτεροι έναντι του εικονικού φαρμάκου και η μεθυλφαινιδάτη ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι της ατομοξετίνης (p=0,016). Παρόλα αυτά, αυτή η μελέτη δεν περιλάμβανε τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν.

Ενήλικος πληθυσμός

Το Strattera, στο πλαίσιο δοκιμών, έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 4800 ενήλικες που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV για τη ΔΕΠΥ. Η άμεση αποτελεσματικότητα του Strattera στη θεραπεία των ενηλίκων βασίστηκε σε έξι τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας δέκα έως δεκαέξι εβδομάδων. Τα σημεία και τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ αξιολογήθηκαν μέσω σύγκρισης της μέσης μεταβολής από την έναρξη της μελέτης έως το καταληκτικό σημείο για τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ατομοξετίνη και τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε καθεμία από τις έξι μελέτες, η ατομοξετίνη ήταν στατιστικά σημαντικά υπέρτερη του εικονικού φαρμάκου, στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ (Πίνακας Χ). Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ατομοξετίνη εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη συνολική κλινική εντύπωση ως προς τη βαρύτητα (CGI-S), στο καταληκτικό σημείο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και στις 6 μελέτες άμεσης αποτελεσματικότητας, καθώς και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με τη ΔΕΠΥ λειτουργικότητα, στις 3 μελέτες άμεσης αποτελεσματικότητας στις οποίες αξιολογήθηκε η συγκεκριμένη παράμετρος (Πίνακας Χ). Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας έξι μηνών αλλά δεν καταδείχθηκε σε μία τρίτη μελέτη (Πίνακας Χ).

**Πίνακας X Μέση Μεταβολή στις Παραμέτρους Αποτελεσματικότητας για τις Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Μεταβολές από την Έναρξη της Μελέτης σε Ασθενείς με Τουλάχιστον Μία Τιμή Μετά την Έναρξη της Μελέτης (LOCF)** |
|  |  |  | **CAARS-Inv:SV ή AISRS**α | **CGI-S** | **AAQoL** |
| **Μελέτη** | **Θεραπεία** | **Ν** | **Μέση Μεταβολή**  | **τιμή p**  | **Μέση Μεταβολή** | **τιμή p**  | **Μέση Μεταβολή**  | **τιμή p**  |
| **Μελέτες Οξείας Αποτελεσματικότητας** |  |  |  |  |  |  |  |
| LYAA | ATXPBO | 133134 | -9,5-6,0 | 0,006 | -0,8-0,4 | 0,011 | - | - |
| LYAO | ATXPBO | 124124 | -10.5-6.7 | 0,002 | -0,9-0,5 | 0,002 | - | - |
| LYBY | ATXPBO | 7275 | -13,6-8,3 | 0,007 | -1,0-0,7 | 0,048 | - | - |
| LYDQ | ATXPBO | 171158 | -8,7-5,6 | <0,001 | -0,8-0,6 | 0,022 | 14,911,1 | 0,030 |
| LYDZ | ATXPBO | 192198 | -10,7-7,2 | <0,001 | -1,1-0,7 | <0,001 | 15,811,0 | 0,005 |
| LYEE | ATXPBO | 191195 | -14,3-8,8 | <0,001 | -1,3-0,8 | <0,001 | 12,838,20 | <0,001 |
| **Μελέτες Μακροχρόνιας Αποτελεσματικότητας** |  |  |  |  |  |  |  |
| LYBV | ATXPBO | 185109 | -11,6-11,5 | 0,412 | -1,0-0,9 | 0,173 | 13,9011,18 | 0,045 |
| LYCU | ATXPBO | 214216 | -13,2-10,2 | 0,005 | -1,2-0,9 | 0,001 | 13,148,62 | 0,004 |
| LYCW | ATXPBO | 113120 | -14,3-8,3 | <0,001 | -1,2-0,7 | <0,001 | - | - |

Συντομογραφίες: AAQoL = Συνολική Βαθμολογία Ποιότητας Ζωής στη ΔΕΠΥ Ενηλίκων, AISRS = Συνολική Βαθμολογία Κλίμακας Αξιολόγησης Συμπτωμάτων από τον Ερευνητή στη ΔΕΠΥ Ενηλίκων, ATX = ατομοξετίνη, CAARS‑Inv:SV = Κλίμακα Αξιολόγησης Conners στη ΔΕΠΥ Ενηλίκων, Αξιολογούμενη από τον Ερευνητή, έκδοση διαγνωστικού ελέγχου, Συνολική Βαθμολογία Συμπτωμάτων ΔΕΠΥ, CGI-S = Συνολική Κλινική Εντύπωση ως προς τη Βαρύτητα, LOCF = μεταφορά τελευταίας παρατήρησης, PBO = εικονικό φάρμακο.

α Κλίμακες συμπτωμάτων ΔΕΠΥ. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται για τη Μελέτη LYBY είναι της κλίμακας AISRS ενώ τα αποτελέσματα για όλες τις άλλες μελέτες είναι της κλίμακας CAARS-Inv:SV.

Στις αναλύσεις ευαισθησίας με τη χρήση της μεθόδου μεταφοράς της αρχικής παρατήρησης, για ασθενείς χωρίς μέτρηση μετά την έναρξη της μελέτης (δηλ. όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία), τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα Χ.

Στις αναλύσεις της κλινικά σημαντικής ανταπόκρισης και στις 6 μελέτες άμεσης αποτελεσματικότητας, καθώς και στις δύο επιτυχημένες μελέτες μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας, με τη χρήση διάφορων "a priori" και "post hoc" ορισμών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ατομοξετίνη εμφάνισαν συστηματικά στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (Πίνακας Y).

**Πίνακας Y Αριθμός (n) και Ποσοστό Ασθενών που Πληρούν τα Κριτήρια Ανταπόκρισης στις Συγκεντρωτικές Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Ανταπόκριση που Ορίζεται ως****Βελτίωση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στην CGI-S** | **Ανταπόκριση που Ορίζεται ως****Βελτίωση κατά 40% στην CAARS-Inv:SV κατά το Τελικό Σημείο**  |
| **Ομάδα** | **Θεραπεία** | **Ν** | **n (%)** | **τιμή p** | **Ν** | **n (%)** | **τιμή p** |
| **Συγκεντρωτικές Μελέτες Οξείας Αποτελεσματικότηταςα** |  |  |  |  |  |  |
|  | ATXPBO | 640652 | 401 (62,7%)283 (43,4%) | <0,001 | 841851 | 347 (41,3%)215 (25,3%) | <0,001 |
| **Συγκεντρωτικές Μελέτες Μακροχρόνιας Αποτελεσματικότηταςα** |  |  |  |  |  |  |
|  | ATXPBO | 758611 | 482 (63,6%)301 (49,3%) | <0,001 | 663557 | 292 (44,0%)175 (31,4%) | <0,001 |

**α**Περιλαμβάνει όλες τις μελέτες του Πίνακα Χ εκτός από τις ακόλουθες: Στην ανάλυση άμεσης ανταπόκρισης βάσει CGI-S δεν περιλαμβάνονται 2 μελέτες σε ασθενείς με συνοδές διαταραχές (LYBY, LYDQ). Στην ανάλυση άμεσης ανταπόκρισης βάσει CAARS δεν περιλαμβάνεται 1 μελέτη στην οποία δεν χορηγήθηκε η CAARS (LYBY).

Σε δύο από τις μελέτες άμεσης αποτελεσματικότητας, μελετήθηκαν ασθενείς με ΔΕΠΥ και συνοδό αλκοολισμό ή κοινωνική αγχώδη διαταραχή και τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ βελτιώθηκαν και στις δύο μελέτες. Στη μελέτη με συνοδό κατάχρηση αλκοόλ, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της ατομοξετίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς τις συμπεριφορές κατανάλωσης αλκοόλ. Στη μελέτη με συνοδό άγχος, το συνοδό άγχος δεν επιδεινώθηκε με τη θεραπεία της ατομοξετίνης.

Η αποτελεσματικότητα της ατομοξετίνης στη διατήρηση της ανταπόκρισης των συμπτωμάτων καταδείχθηκε σε μία μελέτη όπου μετά από αρχική περίοδο δραστικής θεραπείας 24 εβδομάδων, οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κλινικά σημαντικής ανταπόκρισης (όπως ορίζεται με βάση τη βελτίωση στις βαθμολογίες τόσο της CAARS-Inv:SV όσο και της CGI-S) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ατομοξετίνη ή εικονικό φάρμακο για 6 επιπρόσθετους μήνες διπλά τυφλής θεραπείας. Υψηλότερα ποσοστά ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ατομοξετίνη από ό,τι ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο πληρούσαν τα κριτήρια διατήρησης κλινικά σημαντικής ανταπόκρισης κατά την ολοκλήρωση των 6 μηνών (64,3% έναντι 50,0%, p = 0,001). Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ατομοξετίνη παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά καλύτερη διατήρηση της λειτουργικότητας από ό,τι οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως καταδείχθηκε από χαμηλότερη μέση μεταβολή στη συνολική βαθμολογία Ποιότητας Ζωής στη ΔΕΠΥ Ενηλίκων (AAQoL) κατά το χρονικό διάστημα των 3 μηνών (p = 0,003) και κατά το χρονικό διάστημα των 6 μηνών (p = 0,002).

*Μελέτη QT/QTc*

Μία λεπτομερής QT/QTc μελέτη, που διεξήχθη σε υγιείς ενήλικες με CYP2D6 πτωχούς μεταβολιστές (ΠΜ) τα άτομα που έλαβαν δόση 60 mg ατομοξετίνης BID, έδειξε ότι στις μέγιστες αναμενόμενες συγκεντρώσεις η επίδραση της ατομοξετίνης στο διάστημα QTc δεν διέφερε σημαντικά από αυτή του εικονικού φαρμάκου (placebo). Υπήρξε μια μικρή αύξηση του QTc διαστήματος όταν ήταν αυξημένη η συγκέντρωση της ατομοξετίνης.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της ατομοξετίνης σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων ασθενών. Η φαρμακοκινητική της ατομοξετίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

*Απορρόφηση*: Η ατομοξετίνη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως, μετά τη χορήγηση από του στόματος, φθάνοντας τη μέση μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση πλάσματος (Cmax) περίπου σε 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατομοξετίνης, μετά την από του στόματος χορήγηση, κυμάνθηκε από 63 % έως 94 %, ανάλογα με τις διατομικές διαφορές, σχετικά με το μεταβολισμό της πρώτης διόδου. Η ατομοξετίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

*Κατανομή*: Η ατομοξετίνη κατανέμεται εκτενώς και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (98 %) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυρίως με τη λευκωματίνη.

*Βιομετατροπή*: Η ατομοξετίνη υφίσταται βιομετατροπή κυρίως μέσω της ενζυμικής οδού του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Άτομα με μειωμένη δραστηριότητα της οδού αυτής (πτωχοί μεταβολιστές) αποτελούν περίπου το 7 % του Καυκάσιου πληθυσμού και έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος της ατομοξετίνης σε σύγκριση με τα άτομα με κανονική δραστηριότητα (εκτεταμένους μεταβολιστές). Για τους πτωχούς μεταβολιστές οι συγκεντρώσεις AUC της ατομοξετίνης είναι περίπου 10-πλάσιες και οι Css, max είναι περίπου 5-πλάσιες από τις αντίστοιχες στους εκτεταμένους μεταβολιστές. Ο κυριότερος οξειδωτικός μεταβολίτης που σχηματίζεται είναι η 4-υδροξυατομοξετίνη, η οποία υποβάλλεται ταχέως σε γλυκουρονιδίωση. Η 4-υδροξυατομοξετίνη είναι ισοδύναμη με την ατομοξετίνη αλλά κυκλοφορεί στο πλάσμα σε πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Παρότι η 4-υδροξυατομοξετίνη σχηματίζεται κυρίως μέσω του CYP2D6, στα άτομα με έλλειψη δραστικότητας του CYP2D6, η 4-υδροξυ-ατομοξετίνη μπορεί να σχηματιστεί από διάφορα άλλα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, αλλά σε βραδύτερο ρυθμό. Η ατομοξετίνη δεν προκαλεί αναστολή ούτε επαγωγή του CYP2D6 στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

*Ένζυμα του κυτοχρώματος P450*: Η ατομοξετίνη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων και των CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 και CYP2C9.

*Αποβολή*: Η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ατομοξετίνης, μετά τη χορήγηση από του στόματος είναι 3,6 ώρες, στα άτομα με εκτενή μεταβολισμό και 21 ώρες στα άτομα με πτωχό μεταβολισμό. Η ατομοξετίνη απεκκρίνεται κυρίως ως 4-υδροξυατομοξετίνη-*O*-γλυκουρονικό, κυρίως στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα: η φαρμακοκινητική της ατομοξετίνης είναι γραμμική στο δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε τόσο στα άτομα με εκτενή μεταβολισμό όσο και εκείνα με πτωχό μεταβολισμό.

Ειδικοί πληθυσμοί.

Η ηπατική βλάβη οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση της ατομοξετίνης, σε αυξημένη έκθεση στην ατομοξετίνη (η AUC αυξάνεται στο 2-πλάσιο στη μέτρια ηπατική βλάβη και 4-πλάσια στην σοβαρή), και σε παράταση της ημίσειας ζωής της δραστικής ουσίας σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές με τον ίδιο γονότυπο CYP2D6 – εκτεταμένο μεταβολιστή. Στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική βλάβη (Κατηγορίας B και Γ κατά Child-Pugh) η αρχική και η τελικά στοχευόμενη δόση πρέπει να αναπροσαρμοστούν (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος της ατομοξετίνης για τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) ήταν γενικά υψηλότερες από το μέσο όρο των υγιών εθελοντών της ομάδας ελέγχου με αύξηση της Cmax (διαφορά 7 %) και της AUC0-∞ (διαφορά περίπου 65 %). Μετά από προσαρμογή για το σωματικό βάρος, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ελαχιστοποιήθηκαν. Η φαρμακοκινητική της ατομοξετίνης και των μεταβολιτών της στα άτομα με ESRD υποδηλώνει πως η δοσολογική αναπροσαρμογή δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 4.2).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δεν έδειξαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συνήθεις μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας, της τοξικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων, της γονιδιοτοξικότητας, της καρκινογένεσης, ή της αναπαραγωγής και ανάπτυξης.

Λόγω του περιορισμού της χορηγούμενης δόσης που επιβάλλεται από την κλινική (ή την μέγιστη φαρμακολογικά ανεκτή) ανταπόκριση των πειραματόζωων στο φάρμακο σε συνδυασμό με τις μεταβολικές διαφορές μεταξύ των ειδών, οι μέγιστες ανεκτές δόσεις στα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν σε προ-κλινικές μελέτες έδωσαν δεδομένα έκθεσης σε ατομοξετίνη παρόμοια ή ελάχιστα ανώτερα από αυτά που παρατηρούνται σε πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 στην μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Μία κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε νεαρούς αρουραίους προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της ατομοξετίνης στη σωματική, τη νευρο-συμπεριφορική και τη γενετήσια ανάπτυξη. Παρατηρήθηκαν πολύ μικρές καθυστερήσεις στην έναρξη της βατότητας του κόλπου (σε όλες τις δόσεις) και της αποκάλυψης της βαλάνου (≥ 10mg/kg/ημέρα), καθώς και ελάχιστες μειώσεις του βάρους των επιδιδυμίδων και του αριθμού των σπερματοζωαρίων (≥ 10mg/kg/ημέρα). Παρόλα αυτά, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν είναι γνωστή η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο.

Κουνέλια που κυοφορούσαν έλαβαν δόσεις ατομοξετίνης έως και 100 mg/kg/ημερησίως, μέσω καθετήρα, καθ’ όλη την περίοδο της οργανογένεσης. Στη δόση αυτή, σε μία (1) από τις 3 μελέτες, παρατηρήθηκε μείωση των ζώντων εμβρύων, αύξηση της πρώιμης επαναρρόφησης, ελάχιστη αύξηση στην επίπτωση της άτυπης έκφυσης της καρωτίδας και απουσία υποκλείδιας αρτηρίας. Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν σε δόσεις που προκάλεσαν ελαφριά τοξικότητα στη μητέρα. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων βρίσκεται εντός του εύρους τιμών που έχουν παρατηρηθεί σε μάρτυρες. Η δόση μηδενικής επίδρασης για τα ευρήματα αυτά ήταν 30 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση (AUC), σε μη συζευγμένη ατομοξετίνη στα κουνέλια, σε δόση 100 mg/kg/ημερησίως, ήταν περίπου 3,3 φορές μεγαλύτερη (με εκτενή μεταβολισμό μέσω του CYP2D6) και 0,4 φορές (με ανεπαρκή μεταβολισμό μέσω του CYP2D6) σε σχέση με την έκθεση στη μέγιστη ημερήσια δόση του 1,4 mg/kg/ημερησίως σε ανθρώπους. Τα ευρήματα, σε μία από τις τρείς μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια, ήταν αμφίβολα και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Διμεθικόνη

Περίβλημα καψακίου:

Λαουρυλο-θειικό Νάτριο

Ζελατίνη

Χρωστικές στο κάλυμμα του καψακίου:

10 mg: Τιτανίου Διοξείδιο E 171

18 mg: Κίτρινο οξείδιο σιδήρου E 172

25 mg, 40 mg και 60 mg: FD&C Μπλε 2 (Ινδικοκαρμίνιο) E132 και Τιτανίου Διοξείδιο E 171

80 mg, 100 mg: Κίτρινο οξείδιο σιδήρου Ε 172, Κόκκινο οξείδιο σιδήρου Ε 172, Τιτανίου Διοξείδιο Ε 171

Χρωστικές στο σώμα του καψακίου:

60 mg: Κίτρινο οξείδιο σιδήρου E 172

10 mg, 18 mg και 25 mg και 80 mg: Τιτανίου Διοξείδιο E 171

40 mg: FD&C Μπλε 2 (Ινδικοκαρμίνιο) E 132 και Τιτανίου Διοξείδιο E 171

100 mg: Κίτρινο οξείδιο σιδήρου Ε 172, Κόκκινο οξείδιο σιδήρου Ε 172, Τιτανίου Διοξείδιο

Ε 171

Βρώσιμο Μαύρο Μελάνι SW-9008 (που περιέχει Κόμμεα λάκκας και Μαύρο Οξείδιο του Σιδήρου E172) ή Βρώσιμο Μαύρο Μελάνι SW-9010 (που περιέχει Κόμμεα λάκκας και Μαύρο Οξείδιο του Σιδήρου E172).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (Blister) από Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/Πολυαιθυλένιο (PE)/ Πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE), σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου.

Διαθέσιμες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28 και 56 καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να διανοίγονται. Η ατομοξετίνη είναι ερεθιστική για τα μάτια. Σε περίπτωση που το περιεχόμενο των καψακίων έρθει σε επαφή με το μάτι, αυτό θα πρέπει να πλυθεί με άφθονο νερό και να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή. Τα χέρια σας και οποιαδήποτε άλλη επιφάνεια που ήρθε σε επαφή με το φάρμακο θα πρέπει να πλυθούν το συντομότερο δυνατόν.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Φ Α Ρ Μ Α Σ Ε Ρ Β – Λ Ι Λ Λ Υ Α. Ε. Β. Ε**

ΕΔΡΑ: 15ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 145 64 Κηφισιά ▪ Τ. Θ 51288 ▪

ΤΗΛ: +30 210 6294 600

ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΚΗΣ: Αδριανουπόλεως 24, 55133 Καλαμαριά ▪ ΤΗΛ: +30 2310 480160

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

STRATTERA καψάκιο σκληρό 10 mg:

STRATTERA καψάκιο σκληρό 18 mg:

STRATTERA καψάκιο σκληρό 25 mg:

STRATTERA καψάκιο σκληρό 40 mg:

STRATTERA καψάκιο σκληρό 60 mg:

STRATTERA καψάκιο σκληρό 80 mg:

STRATTERA καψάκιο σκληρό 100 mg:

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΜΜ/ΕΕΕΕ