

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atomoxetine Stada 10 mg kapseli, kova  
Atomoxetine Stada 18 mg kapseli, kova  
Atomoxetine Stada 25 mg kapseli, kova  
Atomoxetine Stada 40 mg kapseli, kova  
Atomoxetine Stada 60 mg kapseli, kova  
Atomoxetine Stada 80 mg kapseli, kova  
Atomoxetine Stada 100 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atomoxetine Stada 10 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 11,43 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 10 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Stada 18 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 20,57 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 18 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Stada 25 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 28,58 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 25 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Stada 40 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 45,72 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 40 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Stada 60 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 68,58 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 60 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Stada 80 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 91,44 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 80 mg atomoksetiinia.

Atomoxetine Stada 100 mg kapseli, kova  
Yksi kapseli sisältää 114,3 mg atomoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 100 mg atomoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Atomoxetine Stada 10 mg kovat kapselit  
kova liivatekapseli koko 4 (noin  $14,3 \pm 0,3$  mm pitkä), valkoinen läpikuultamaton ala- ja yläosa  
Atomoxetine Stada 18 mg kovat kapselit  
kova liivatekapseli koko 3 (noin  $15,9 \pm 0,3$  mm pitkä), valkoinen läpikuultamaton alaosa ja keltainen läpikuultamaton yläosa  
Atomoxetine Stada 25 mg kovat kapselit  
kova liivatekapseli, koko 4 (noin  $14,3 \pm 0,3$  mm pitkä), valkoinen läpikuultamaton alaosa ja vaaleansininen läpikuultamaton yläosa.  
Atomoxetine Stada 40 mg kovat kapselit:

kova liivatekapseli, koko 3 (noin  $15,9 \pm 0,3$  mm pitkä), vaaleansininen läpikuultamaton ala- ja yläosa.  
Atomoxetine Stada 60 mg kovat kapselit:  
kova liivatekapseli, koko 2 (noin  $18,0 \pm 0,3$  mm pitkä), keltainen läpikuultamaton alaosa ja vaaleansininen läpikuultamaton yläosa.  
Atomoxetine Stada 80 mg kovat kapselit:  
kova liivatekapseli, koko 2 (noin  $18,0 \pm 0,3$  mm pitkä), valkoinen läpikuultamaton alaosa ja oranssi läpikuultamaton yläosa.  
Atomoxetine Stada 100 mg kovat kapselit:  
kova liivatekapseli, koko 1 (noin  $19,4 \pm 0,3$  mm pitkä), oranssi läpikuultamaton ala- ja yläosa.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Atomoxetine Stada on tarkoitettu tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) hoitoon vähintään 6-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille osana potilaan kattavaa hoito-ohjelmaa. Hoidon saa aloittaa ADHD-oireyhtymän hoitoon perehtynyt lääkäri, kuten lastenlääkäri, lasten- tai nuorisopsykiatri tai psykiatri. Diagnoosi tulee tehdä käytössä olevien DSM-kriteerien tai ICD-luokituksen perusteella.

Aikuisilla on varmistettava, että ADHD-oireita on ilmennyt lapsuusiässä. Kolmannen osapuolen vahvistus on suotavaa, eikä Atomoxetine Stadaa pidä aloittaa, jos lapsuusiän ADHD-oireista ei ole varmuutta. Diagnoosia ei voi tehdä vain yhden tai useamman ADHD-oireen perusteella, vaan siihen pitää kuulua vähintään kahdella elämän alueella ilmenevää, merkittävää toimintakyvyn heikkenemistä (esim. sosiaalisissa, opintoihin ja ammattiin liittyvissä toiminnoissa), joka vaikuttaa potilaan jokapäiväisessä elämässä useaan osa-alueeseen.

#### Lisätietoja tämän lääkevalmisteen turvallista käyttöä varten

Kattava hoito-ohjelma sisältää tyypillisesti psykologisia, opetuksellisia ja sosiaalisia toimia, joiden avulla potilaan käyttäytymistä pyritään vakauttamaan, kun häiriöön liittyy oireita kuten pitkään jatkunut häiriö tarkkaavuuden ylläpitämisessä, häiriöherkkyys, epävakaa tunne-elämä, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, vähäiset neurologiset löydökset ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia saattaa ilmetä.

Lääkehoito ei ole tarpeen kaikille tätä oireyhtymää sairastaville potilaille ja lääkkeen käyttöä koskeva päätös tulee tehdä vasta, kun potilaan oireiden ja toimintakyvyn heikentymisen vaikeusaste suhteessa potilaan ikään ja oireiden kestoon on arvioitu huolellisesti.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Atomoxetine Stada voidaan ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin. Potilaat, joilla lääkkeen kliininen vaste ei ole tyydyttävä kerran vuorokaudessa otettuna (siedettävyyden [esim. pahoinvointi tai uneliaisuus] tai tehon vuoksi), saattavat hyötyä lääkkeen ottamisesta kahtena samansuuruisena annoksena aamulla ja myöhään iltapäivällä tai alkuillasta.

#### *Aikuiset*

Atomoxetine Stada -hoito aloitetaan 40 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella. Aloitusannoksella jatketaan vähintään 7 vuorokautta ennen kuin annosta nostetaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on 80 – 100 mg vuorokaudessa. Suurin suositeltu kokonaisvuorokausiannos on 100 mg. Yli 120 mg:n kerta-annosten ja yli 150 mg:n kokonaisvuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti.

### Hoidon kesto

Atomoxetine Stada -hoito on tarkoitettu käytettäväksi toistaiseksi. Hoidon jatkamistarpeen arviointi pitää tehdä, jos hoito on jatkunut yli vuoden ja erityisesti, jos potilas on saanut stabiilin ja tyydyttävän vasteen hoidosta.

### Hoidon lopettaminen

Tutkimuksissa atomoksetiinia saaneilla potilailla ei ole todettu erityisiä vieroitusoireita liittyen lääkkeen keskeyttämiseen. Jos potilaalle ilmaantuu merkittäviä haittavaikutuksia, atomoksetiinin voi lopettaa välittömästi; muutoin lääke voidaan lopettaa asteittain sopivan ajan kuluessa.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Atomoksetiinin käyttöä yli 65-vuotiaille ei ole systemaattisesti arvioitu.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B), aloitus- ja ylläpitoannos tulee pienentää 50 %:iin tavallisesta annoksesta. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C), aloitus- ja ylläpitoannos tulisi pienentää 25 %:iin tavallisesta annoksesta (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, systeeminen atomoksetiinialtistus oli noin 65 % suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä, mutta eroja ei ollut kun altistus korjattiin mg/kg annoksen suhteen. Siten Atomoxetine Stadaa voidaan antaa tavallisina annoksina ADHD-potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai lievempi munuaisten vajaatoiminta.

#### *Hitaat CYP2D6-metaboloijat*

Noin 7 % valkoihoisista on genotyyppejä, joilla on toimimaton CYP2D6-entsyymi (hitaat CYP2D6-metaboloijat). Tämän genotyypin omaavien potilaiden altistus atomoksetiinille on moninkertainen verrattuna potilaisiin, joilla on normaali entsyymitoiminta. Hitailla metaboloijilla on näin ollen suurentunut riski saada haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Jos potilaan tiedetään olevan hidas metaboloija, tulee harkita pienempää aloitusannosta ja hitaampaa annoksen titrausta.

#### *Pediatriset potilaat*

##### *Annos enintään 70 kg painaville pediatrisille potilaille*

Atomoxetine Stada tulee aloittaa noin 0,5 mg/kg kokonaisvuorokausiannoksella. Aloitusannoksella tulee jatkaa vähintään 7 vuorokautta ennen kuin annosta nostetaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on noin 1,2 mg/kg/vrk (potilaan painosta ja saatavana olevista atomoksetiinin vahvuuksista riippuen). Yli 1,2 mg/kg/vrk annoksilla ei ole osoitettu lisähyötyä. Yli 1,8 mg/kg/vrk kerta-annosten ja yli 1,8 mg/kg kokonaisvuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti. Joillekin potilaille aikuisuuteen jatkuva hoito voi olla tarkoituksenmukaista.

##### *Annos yli 70 kg painaville pediatrisille potilaille*

Atomoxetine Stada tulee aloittaa noin 40 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella. Aloitusannoksella tulee jatkaa vähintään 7 vuorokautta ennen kuin annosta nostetaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on 80 mg. Yli 80 mg:n annoksilla ei ole osoitettu lisähyötyä. Suurin suositeltu kokonaisvuorokausiannos on 100 mg. Yli 120 mg:n kerta-annosten ja yli 150 mg:n kokonaisvuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti.

##### *Alle 6-vuotiaat pediatriset potilaat*

Atomoksetiinin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaille lapsille ei tiedetä. Siksi Atomoxetine Stadaa ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille.

### Antotapa

Suun kautta. Atomoxetine Stada voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Kapseleita ei saa avata eikä niiden sisältöä saa poistaa tai ottaa millään muulla tavalla (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Atomoksetiinia ei saa käyttää yhdessä monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjät) kanssa.

Atomoksetiinia ei tule käyttää vähintään 2 viikkoon MAO:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen. MAO:n estäjähoidoa ei tule aloittaa 2 viikkoon atomoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Ahdaskulmaglaukoomapotilaiden ei pidä käyttää atomoksetiinia, sillä kliinisissä tutkimuksissa atomoksetiinin käyttöön liittyi suurentunut mydriaasin ilmaantuvuus.

Atomoksetiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea sydänverisuonitauti tai aivoverenkierron häiriö. Vaikeisiin sydän- ja verisuonitauteihin kuuluvat vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisusrintakipu, hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet. Vaikea aivoverenkierron häiriö voi olla esim. aivovaltimon aneurysma tai aivoinfarkti.

Atomoksetiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on tai on ollut feokromosytooma (ks. kohta 4.4 Sydän- ja verisuonivaikutukset).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Itsetuhoisen käyttäytyminen

Atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia). Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoista käyttäytymistä ilmeni melko harvoin, mutta sitä havaittiin useammin atomoksetiinia saaneilla lapsilla ja nuorilla verrattuna lumelääkeryhmään, jossa tätä haittatapahtumaa ei ilmoitettu. Aikuisilla tehdyissä kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoisen käyttäytymisen esiintyvyydessä ei ollut eroja atomoksetiinin ja lumelääkkeen välillä. ADHD-potilaita tulisi tarkkailla huolellisesti itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien ja oireiden ilmaantumisesta tai pahenemisesta.

#### Äkillinen kuolema ja anamneesissa sydänvika

Äkkikuolemaa on ilmoitettu potilailla, joilla on ollut rakenteellinen sydänvika ja jotka ottivat normaaliannoksia atomoksetiinia. Joihinkin vakaviin rakenteellisiin sydänvikoihin sinällään liittyy suurentunut äkkikuoleman riski. Kardiologin konsultaatio sekä varovaisuus ovat tarpeen käytettäessä atomoksetiinia potilaille, joilla on vakava rakenteellinen sydänvika.

#### Sydän- ja verisuonivaikutukset

Atomoksetiini voi vaikuttaa sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen. Suurimmalla osalla atomoksetiinia saavista potilaista esiintyy vähäistä sydämen sykkeen (keskimäärin < 10 lyöntiä/min) ja/tai verenpaineen nousua (keskimäärin < 5 mmHg) (ks. kohta 4.8).

Yhdistetyt tiedot kontrolloiduista ja kontrolloimattomista kliinisistä ADHD-tutkimuksista kuitenkin osoittivat, että suunnilleen 8 – 12 %:lla lapsista ja nuorista ja 6 – 10 %:lla aikuispotilaista ilmeni merkittävää sydämen sykkeen (20 lyöntiä/min tai enemmän) ja verenpaineen (15 – 20 mmHg tai enemmän) nousua. Näiden tutkimustulosten analyysi osoitti, että noin 15 – 26 %:lla lapsista ja nuorista ja 27 – 32 %:lla aikuisista, joiden verenpaine ja syke nousivat atomoksetiini-hoidon aikana, verenpaine ja

syke olivat jatkuvasti tai enenevästi koholla. Pitkään jatkuvilla muutoksilla verenpaineessa saattaa olla klinisiä seurauksia kuten sydänlihaksen hypertrofia.

Näiden tulosten perusteella, kun harkitaan atomoksetiinihoitoa, pitää selvittää potilaan sairaushistoria ja tehdä lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi sekä erikoislääkärin tekemiä kardiologisia lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan sydänsairauteen.

Suosittelaa, että sydämen syke ja verenpaine mitataan ja kirjataan ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein. Seurannan avulla voidaan havaita mahdolliset kliinisesti merkitsevät muutokset. Lapsipotilaiden kohdalla suositellaan tietojen kirjaamista käyrästölle. Aikuisten kohdalla noudatetaan nykyisiä kohonneen verenpaineen hoitosuosituksia.

Atomoksetiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden perussairaus voisi pahentua verenpaineen tai sykkeen nousun seurauksena, kuten potilailla joilla on verenpainetauti, takykardia, sydän- ja verenkiertojärjestelmän tai aivoverisuonten sairaus.

Potilaat, joille kehittyi atomoksetiinihoidon aikana oireita kuten sydämen tykytys, rasisukseen liittyvä rintakipu, selittämätön pyörtäminen, dyspnea tai muita sydänsairauteen viittäviä oireita, on lähetettävä pikaisesti sydäntautilääkärin arvioitavaksi.

Lisäksi atomoksetiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen pitkä QT-oireyhtymä tai suvussa pitkää QT-oireyhtymää (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

Koska myös ortostaattista hypotensiota on ilmoitettu, atomoksetiinia on käytettävä varoen, jos potilaalla on jokin hypotensiolle tai äkillisille sydämen sykkeen tai verenpaineen vaihteluille altistava tila.

Atomoksetiini voi pahentaa kohonnutta verenpainetta potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### Vaikutukset aivoverenkiertoon

Jos potilaalla on muita aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, käytössä oleva verenpainetta kohottava lääke), potilaan neurologiset oireet ja löydökset on arvioitava atomoksetiinihoidon aloittamisen jälkeen jokaisella lääkärikäynnillä.

#### Vaikutukset maksaan

Spontaanisti on ilmoitettu erittäin harvoin maksan toiminnan häiriöitä, jotka ilmenevät kohonneina maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvoina (keltaisuutta). Erittäin harvoin on myös ilmoitettu vakavia maksan toiminnan häiriöitä, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta.

Atomoksetiini on lopetettava, jos potilaalla esiintyy keltaisuutta tai laboratoriotutkimuksien perusteella maksan toiminnan häiriö, eikä hoitoa pidä aloittaa uudelleen.

#### Psykoottiset tai maaniset oireet

Atomoksetiini normaaliannoksina voi aiheuttaa potilaille psykoottisia tai maanisia oireita kuten hallusinaatioita, harhaluuloista ajattelua, maniaa tai kiihtyneisyyttä ilman aikaisempaa psyykkistä sairautta tai maniaa. Jos tällaisia oireita ilmenee, atomoksetiinin mahdollinen syy-yhteys tulee arvioida ja lääkityksen lopettamista tulee harkita. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että atomoksetiini voi aiheuttaa olemassa olevien psykoottisten tai maanisten oireiden pahenemista.

#### Aggressiivinen käyttäytyminen, vihamielisyys ja emotionaalinen epävakaisuus

Vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, uhmakasta käyttäytymistä ja suuttumista) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin atomoksetiinia saaneilla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla kuin lumelääkettä saaneilla.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin emotionaalista epävakautta useammin atomoksetiinia saaneilla lapsilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla. Potilaita tulisi seurata tarkasti hyökkäävän käyttäytymisen, vihamielisyyden sekä emotionaalisen epävakaisuuden ilmaantumisen tai voimistumisen varalta.

#### Mahdolliset allergiatapahtumat

Allergisia reaktioita, vaikkakin melko harvinaisia, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, angioneuroottista ödeemaa ja urtikariaa on ilmoitettu atomoksetiinia saaneilla potilailla.

#### Epileptiformiset kohtaukset

Atomoksetiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptiformisia kohtauksia, ja siksi sen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on esiintynyt epileptiformisia kohtauksia. Jos potilaalla ilmenee epileptiformisia kohtauksia tai jos epileptiformisten kohtauksien esiintyvyys kasvaa eikä siihen tunnusteta mitään muuta syytä, atomoksetiinin käytön lopettamista tulee harkita.

#### Kasvu ja kehitys

Lasten ja nuorten kasvua ja kehitystä tulee seurata atomoksetiinihoidon aikana. Pitkäaikaishoitoa tarvitsevia potilaita tulee seurata ja lääkannoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos lapsen tai nuoren pituuskasvu tai painonkehitys eivät ole tyydyttäviä.

Kliinisten tietojen perusteella ei ole viitteitä siitä, että atomoksetiini vaikuttaisi haitallisesti kognitioon tai sukupuoliseen kypsymiseen, mutta tietoja lääkkeen pitkäaikaisesta käytöstä on rajallisesti. Siksi lääkettä pitkään käyttäviä potilaita on seurattava tarkoin.

#### Liittämissairauden, kuten masennuksen, ahdistuneisuuden tai nykimishäiriön puhkeaminen tai pahentuminen

Lapsilla tehdyssä kontrolloidussa ADHD-tutkimuksessa, jossa lapsilla oli lisäksi nykimishäiriö tai Touretten oireyhtymä, atomoksetiinia saaneiden lasten nykimishäiriö ei pahentunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilailla oli ADHD:n lisäksi masennus, atomoksetiinia saaneiden potilaiden masennus ei pahentunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Yhdessä lapsilla ja yhdessä aikuisilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilailla oli ADHD:n lisäksi ahdistuneisuushäiriö, atomoksetiinia saaneiden potilaiden ahdistuneisuus ei pahentunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Kauppaantulon jälkeen atomoksetiinia saaneilla potilailla on ilmoitettu harvoin ahdistuneisuutta, masennusta tai masennusoireita ja hyvin harvoin nykimishäiriötä (ks. kohta 4.8).

Atomoksetiinihoidusta saavia ADHD-potilaita pitää tarkkailla ahdistuneisuuden, masennusoireiden, masennuksen ja nykimishäiriön ilmenemisen tai oireiden voimistumisen varalta.

#### Muu terapeuttinen käyttö

Atomoksetiinia ei ole tarkoitettu vakavien masennusjaksojen ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon, sillä ilman ADHD:ta näissä sairauksissa aikuisille tehdyissä tutkimuksissa lääkkeellä ei saatu eroa lumelääkkeeseen nähden (ks. kohta 5.1).

#### Lisätietoa tämän lääkevalmisteen turvallisesta käytöstä

##### *Ennen hoidon aloitusta*

Ennen lääkityksen aloittamista on tarpeellista selvittää potilaan sairaushistoria ja arvioida lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila, mukaan lukien verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Jatkuva seuranta*

Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti. Verenpaine ja sydämen syke kirjataan jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein. Lasten

seurantaan suositellaan käyrästön käyttöä. Aikuisten seurannassa noudatetaan nykyisiä kohonneen verenpaineen hoitosuosituksia (ks. kohta 4.4).

Kapseleita ei ole tarkoitus avata. Atomoksetiini ärsyttää silmiä. Jos kapselin sisältöä joutuu silmään, silmä pitää huuhdella välittömästi vedellä ja sen jälkeen on otettava yhteyttä lääkäriin. Kädet ja mahdolliset saastuneet pinnat on pestävä mahdollisimman pian.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus atomoksetiiniin

###### *MAO:n estäjät*

Atomoksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

###### *CYP2D6:n estäjät (SSRI-lääkkeet (esim. fluoksetiini, paroksetiini), kinidiini, terbinafiini)*

Potilailla, jotka saavat em. lääkkeitä, atomoksetiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) voi olla 6 – 8 -kertainen ja vakaan tilan huippupitoisuus (C<sub>ss</sub> max) noin 3 – 4 -kertainen, koska atomoksetiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6-reitin kautta. Atomoksetiiniannoksen hitaampi titraus ja pienempi lopullinen annos voivat olla tarpeen potilailla, jotka jo käyttävät CYP2D6:n estäjiä.

Jos atomoksetiiniannoksen sopivalle tasolle titraamisen jälkeen potilaalle määrätään tai lopetetaan CYP2D6-inhibiittori, potilaan kliininen vaste atomoksetiinille sekä sen siedettävyys tulee arvioida uudelleen ja tarvittaessa säätää potilaan annos.

Kun atomoksetiinia käytetään samaan aikaan voimakkaiden sytokromi P450-entsyymi inhibiittorien (muiden kuin CYP2D6-inhibiittorien) kanssa, varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia, koska ei tiedetä *in vivo* atomoksetiinin kliinisesti merkityksellisen altistuksen suurenemisen vaaroja.

###### *Salbutamoli (tai muu beeta-2-agonisti)*

Atomoksetiinia tulee antaa varoen potilaille, jotka saavat suurina annoksina salbutamolia (tai muita beeta-2-agonisteja) sumuttimen kautta tai systeemisesti (suun kautta tai laskimoon), koska salbutamolien vaikutus sydän- ja verenkiertojärjestelmään saattaa voimistua.

Löydökset tämän yhteisvaikutuksen suhteen ovat ristiriitaisia. Systeemisesti annettu salbutamoli (600 mikrog laskimoon yli 2 tunnin aikana) samanaikaisesti annetun atomoksetiinin kanssa (60 mg x 2 viiden päivän ajan) aiheutti sykkeen ja verenpaineen nousua. Tämä vaikutus näkyi eniten salbutamolien ja atomoksetiinin ensimmäisen samanaikaisen annon jälkeen, mutta nämä vaikutukset palautuivat lähelle lähtötasoa 8 tunnin kuluttua. Kuitenkin tutkimuksessa terveillä aasialaisilla aikuisilla, jotka olivat nopeita atomoksetiinin metaboloijia, tavallisen inhaloitavan salbutamoliannoksen (200 mikrog) vaikutukset verenpaineeseen ja sykkeeseen eivät olleet kliinisesti merkitseviä verrattuna laskimoannosteluun, eivät silloinkaan kun atomoksetiinia annettiin lyhyen aikaa samanaikaisesti (80 mg x 1 viiden päivän ajan). Useiden salbutamoli-inhalaatioiden (800 mikrog) jälkeen syke pysyi samana riippumatta siitä, annettiinkö atomoksetiinia vai ei.

Sykkeen ja verenpaineen nousun seurantaan on kiinnitettävä huomiota. Joko atomoksetiinin tai salbutamolien (tai muun beeta-2-agonistin) annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos sykkeessä tai verenpaineessa tapahtuu merkitsevää nousua näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

On mahdollista, että pitkän QT-oireyhtymän riski suurenee, kun atomoksetiinia annetaan yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (esim. neuroleptit, luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet, moksifloksasiini, erytromysiini, metadoni, meflokiini, trisykliset depressiolääkkeet, litium tai sisapridi) sekä elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien (esim. tiatsididiureetit) ja CYP2D6:ta inhihoivien lääkkeiden kanssa.

Atomoksetiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptiformisia kohtauksia. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun atomoksetiinia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään madaltavan kouristuskynnystä (esim. trisykliset masennus- tai SSRI-lääkkeet, neuroleptit, fenotiatsiinit tai butyrofenoni, meflokiini, klorokiini, bupropioni tai tramadoli) (ks. kohta 4.4). Lisäksi mahdollisten vieroituskouristuksien riskin vuoksi kehoitetaan varovaisuuteen, kun lopetetaan samanaikainen bentsodiatsepiinihoito.

#### *Verenpainelääkkeet*

Atomoksetiin ja verenpainelääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Mahdollisen verenpainetta nostavan vaikutuksensa takia atomoksetiini saattaa heikentää verenpainelääkkeen tehoa. Verenpainetta on seurattava tarkoin. Jos verenpaineessa on huomattavia muutoksia, atomoksetiin tai verenpainelääkkeen antoa on arvioitava uudelleen.

#### *Verenpainetta nostavat lääkkeet*

Atomoksetiin ja verenpainetta nostavien lääkkeiden (kuten salbutamolin) samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta mahdollisten verenpainevaikutusten takia. Verenpainetta on seurattava tarkoin. Jos verenpaineessa on huomattavia muutoksia, atomoksetiin tai verenpainetta nostavan lääkkeen antoa on arvioitava uudelleen.

#### *Noradrenaliiniin vaikuttavat lääkeaineet*

Noradrenaliiniin vaikuttavia lääkeaineita on käytettävä varoen samanaikaisen atomoksetiinihoidon aikana additiivisten tai synergististen farmakologisten vaikutusten mahdollisuuden takia. Tällaisia lääkeaineita ovat esim. masennuslääkkeet kuten imipramiini, venlafaksiini ja mirtatsapiini, sekä tukkoisuutta lievittävät lääkeaineet kuten pseudoefedriini ja fenyyliefriini.

#### *Mahan happamuuteen vaikuttavat lääkeaineet*

Mahan pH-arvoa nostavat lääkeaineet (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi, omepratsoli) eivät vaikuttaneet atomoksetiin biologiseen hyötyosuuteen.

#### *Lääkeaineet, jotka sitoutuvat suuressa määrin plasman proteiineihin*

Atomoksetiinilla ja muilla suuressa määrin plasman proteiineihin sitoutuvilla lääkeaineilla tehtiin terapeuttisina pitoisuuksina plasman proteiiniinsitoutumisen syrjäyttämistutkimuksia *in vitro*. Varfariini, asetyylisalisyylihappo, fenytoiini ja diatsepaami eivät vaikuttaneet atomoksetiin sitoutumiseen ihmisen albumiiniin. Atomoksetiini ei myöskään vaikuttanut näiden aineiden sitoutumiseen ihmisen albumiiniin.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Raskaudenaikaisesta atomoksetiinialtistuksesta on vähän kliinistä tietoa. Se ei riitä osoittamaan raskauden- ja/tai imetyksenaikaista haitallista yhteyttä tai sen puuttumista.

Atomoksetiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

### Imetys

Atomoksetiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon rotalla. Ei tiedetä, erittyykö atomoksetiini ihmisellä rintamaitoon. Koska tietoa ei ole, atomoksetiinia pitää välttää imetyksen aikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**



Tietoa atomoksetiin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on vähän. Atomoksetiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Atomoksetiini näyttäisi aiheuttavan lumelääkettä enemmän väsymystä, uneliaisuutta ja huimausta pediatriisilla ja aikuispotilailla. Potilaita tulee neuvoa noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään vaarallisia koneita, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja, ettei atomoksetiini vaikuta heidän suorituskykyynsä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Aikuiset

##### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Aikuisilla ADHD-tutkimuksissa atomoksetiinihoidon yhteydessä yleisimmin ilmoitetut haittatapahtumat kohdistuivat seuraaviin elinryhmiin; ruuansulatuselimistö, hermosto sekä psyykkiset häiriöt. Yleisin haittatapahtuma ( $\geq 5\%$ ) oli ruokahalun heikentyminen (14,9%), unettomuus (11,3%), päänsärky (16,3%), suun kuivuminen (18,4%), ja pahoinvointi (26,7%). Suurin osa näistä oli lieviä tai kohtalaisia ja vaikeimmiksi raportoitiin yleisimmin pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja päänsärky. Jos aikuispotilas valittaa virtsaumpea taikka heikentyneitä virtsan tuloa, on tätä pidettävä mahdollisesti atomoksetiinihoitoon liittyvänä häirtana.

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu kliinisten tutkimusten yhteydessä aikuisilla ilmoitettuihin haittatapahtumiin ja laboratoriotutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin haittavaikutuksiin.

##### *Taulukoitu lista haittavaikutuksista*

Esiintyvyyssarviot: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), erittäin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinryhmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i></b>	Ruokahalun väheneminen			
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	Unettomuus <sup>2</sup>	Agitaatio*, heikentynyt libido, unihäiriöt, masennus ja masentunut mieliala*, ahdistuneisuus	Itsemurhiin liittyvät tapahtumat*, aggressio, vihamielisyys sekä emotionaalinen epävakaisuus*, rauhattomuus, nykimishäiriö*	Psykoosi (myös hallusinaatiot)*
<b><i>Hermosto</i></b>	Päänsärky	Heitehuimaus, makuhäiriöt, parestesia, uneliaisuus (myös sedaatio), vapina	Pyörtyminen, migreeni, hypestesia*	Kouristukset**
<b><i>Silmät</i></b>			Näön hämärtyminen	

<b>Elinryhmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
<i>Sydän</i>		Sydämentykytys, takykardia	Pidentynyt QT-aika**	
<i>Verisuonisto</i>		Lehahtelu, kuumat allot	Ääreisosien kylmyys	Raynaud'n oireyhtymä
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Dyspnea (ks. kohta 4.4)	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Suun kuivuminen, pahoinvointi	Vatsakipu <sup>1</sup> , ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, oksentelu		
<i>Maksa ja sappi</i>				Poikkeavia/suurentuneita maksa-arvoja, keltaisuus, hepatiitti, maksavaurio, akuutti maksan vajaatoiminta, suurentunut veren bilirubiiniarvo*
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Dermatiitti, lisääntynyt hikoilu, ihottuma	Allergiset reaktiot <sup>4</sup> , kutina, urtikaria	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Lihasspasmit	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaaminen, virtsaamisen aloitusvaikeudet, virtsaumpi	Virtsapakko	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Dysmenorrea, ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt, prostatiitti, genitaalialueen kipu miehellä	Ejakulaation puuttuminen, epäsäännölliset kuukautiset, orgasmihäiriöt	Priapismi
<i>Yleisoireet</i>		Astenia, väsymys, letargia, vilunväreet, hermostunut olo, ärtyneisyys, jano	Viluntunne, rintakipu (ks. kohta 4.4)	
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut	Painon lasku		

Elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	verenpaine <sup>3</sup> , kohonnut sydämen syke <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> Mukaan lukien ylävatsakipu, maha-, ylävatsa- ja sydänalavaivat

<sup>2</sup> Mukaan lukien unettomuus illalla, keskiyöllä tai aamuyöllä (herääminen aamuyöllä)

<sup>3</sup> Kohonnut pulssi ja verenpaine perustuvat mitattuihin arvoihin.

<sup>4</sup> Mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja angioneuroottinen ödeema.

\*Ks. kohta 4.4

\*\*Ks. kohdat 4.4 ja 4.5

### Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia (poor metabolisers, PM), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä PM-potilailla kuin potilailla, jotka olivat nopeita CYP2D6-metaboloijia (extensive metabolisers, EM): näön hämärtyminen (3,9 % PM, 1,3 % EM), suun kuivuminen (34,5 % PM, 17,4 % EM), ummetus (11,3 % PM, 6,7 % EM), hermostunut olo (4,9 % PM, 1,9 % EM), ruokahalun väheneminen (23,2 % PM, 14,7 % EM), vapina (5,4 % PM, 1,2 % EM), unettomuus (19,2 % PM, 22,3 % EM), unihäiriöt (6,9 % PM, 3,4 % EM), keskiyön unettomuus (5,4 % PM, 2,7 % EM), aamuyön unettomuus (3 % PM, 0,9 % EM), virtsaretentio (5,9 % PM, 1,2 % EM); erektiohäiriö (20,9 % PM, 8,9 % EM), ejakulaatiohäiriö (6,1 % PM, 2,2 % EM), lisääntynyt hikoilu (14,8 % PM, 6,8 % EM), ääreisosien kylmyys (3 % PM, 0,5 % EM).

### Pediatriset potilaat

#### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Lapsilla tehdyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa atomoksetiinihoitoon liittyvistä haittavaikutuksista yleisimpiä ovat päänsärky (noin 19 %:lla potilaista), vatsakipu<sup>1</sup> (noin 18 %:lla potilaista) ja ruokahalun väheneminen (noin 16 %:lla potilaista), mutta ne johtavat vain harvoin hoidon keskeyttämiseen (keskeytysprosentti on 0,1 % päänsärkyyn, 0,2 % vatsakivun ja 0,0 % ruokahalun heikkenemisen kohdalla). Vatsakipu ja ruokahalun väheneminen ovat yleensä ohimeneviä.

Ruokahalun heikkenemiseen liittyen joidenkin potilaiden pituuskasvu ja painon nousu hidastuivat hoidon alkuvaiheessa. Keskimäärin, alkuvaiheen pituuskasvun ja painonnousun hidastumisen jälkeen atomoksetiinia saaneet potilaat palasivat pitkäaikaishoidossa lähtötasoennusteen mukaiselle kasvukäyrälle.

Pahoinvointia, oksentelua ja uneliaisuutta<sup>2</sup> voi esiintyä noin 10 – 11 %:lla potilaista, erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Nämä haittatapahtumat olivat kuitenkin yleensä lieviä tai kohtalaisia sekä ohimeneviä, eivätkä ne aiheuttaneet merkittävästi hoidon keskeytyksiä (keskeytysprosentit ≤ 0,5 %).

Sekä lapsilla että aikuisilla tehdyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa atomoksetiinia saaneiden potilaiden syke sekä systolinen ja diastolinen verenpaine nousivat lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 4.4).

Atomoksetiini vaikuttaa noradrenergiseen tonukseen, joten ortostaattista hypotensiota (0,2 %) ja pyörtymistä (0,8 %) on ilmoitettu atomoksetiinia saaneilla potilailla. Atomoksetiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin hypotensiolle altistava tila.

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu kliinisten tutkimusten yhteydessä ilmoitettuihin haittatapahtumiin ja laboratoriotutkimuksiin sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin haittavaikutuksiin lapsilla ja nuorilla.

*Taulukoitu lista haittavaikutuksista*

Esiintyvyyssarviot: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinryhmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
<b><i>Aineen vaihdunta ja ravitseminen</i></b>	Ruokahalun väheneminen	Ruokahaluttomuus		
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>		Ärtisyys, mielialan vaihtelut, unettomuus <sup>3</sup> , agitaatio*, ahdistuneisuus, masennus ja masentunut mieliala*, nykimishäiriö*	Itsemurhiin liittyvät tapahtumat, aggressio, vihamielisyys, emotionaalinen epävakaus*, psykoosit (mukaan lukien hallusinaatiot)*	
<b><i>Hermosto</i></b>	Päänsärky, uneliaisuus <sup>2</sup>	Heitehuimaus	Pyörtäminen, vapina, migreeni, parestesia*, hypestesia*, kouristukset**	
<b><i>Silmät</i></b>		Mydriaasi	Näön hämärtyminen	
<b><i>Sydän</i></b>			Sydämentykytys, sinustakykardia, pidentynyt QT-aika**	
<b><i>Verisuonisto</i></b>				Raynaud'n oireyhtymä
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina</i></b>			Dyspnea (ks. kohta 4.4)	
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	Vatsakipu <sup>1</sup> , oksentelu, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt		
<b><i>Maksa ja sappi</i></b>			Suurentunut veren bilirubiiniarvo*	Poikkeavat/suurentuneet maksa-arvot, keltaisuus, hepatiitti, maksavaurio, akuutti maksan vajaatoiminta*
<b><i>Iho ja ihonalainen kudokset</i></b>		Dermatiitti, kutina, ihottuma	Runsas hikoilu, allergiset reaktiot	
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>				Virtsamisvaikeudet, virtsaumpi
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>				Priapismi, genitaalialueen kipu miehillä
<b><i>Yleisoireet</i></b>		Uupumus, letargia,	Astenia	

Elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
		rintakipu (ks. kohta 4.4)		
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut verenpaine <sup>4</sup> , kohonnut sydämen syke <sup>4</sup>	Painon lasku		

<sup>1</sup> Mukaan lukien ylävatsakipu, maha-, ylävatsa- ja sydänalavaivat

<sup>2</sup> Mukaan lukien sedaatio

<sup>3</sup> Mukaan lukien unettomuus illalla, keskiyöllä ja aamuyöllä (herääminen aamuyöllä)

<sup>4</sup> Kohonnut pulssi ja verenpaine perustuvat mitattuihin arvoihin

\*Ks. kohta 4.4

\*\*Ks. kohdat 4.4 ja 4.5

#### Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia (poor metabolisers, PM), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä PM-potilailla kuin potilailla, jotka olivat nopeita CYP2D6-metaboloijia (extensive metabolisers, EM): ruokahalun väheneminen (24,1 % PM, 17,0 % EM), unettomuus yhdistetty (unettomuus, keskiyön unettomuus, iltaunettomuus, 14,9 % PM, 9,7 % EM), masennus yhdistetty (masennus, vakava masennus, masennusoireet, masentunut mieliala ja dysforia, 6,5 % PM, 4,1 % EM), painon lasku (7,3 % PM, 4,4 % EM), ummetus (6,8 % PM, 4,3 % EM), vapina (4,5 % PM, 0,9 % EM), sedaatio (3,0 % PM, 2,1 % EM), ekskoriaatio (3,9 % PM, 1,7 % EM), enureesi (3,0 % PM, 1,2 % EM), sidekalvotulehdus (2,5 % PM, 1,2 % EM), pyörtyminen (2,5 % PM, 0,7 % EM), aamuyön unettomuus (2,3 % PM, 0,8 % EM), mydriaasi (2,0 % PM, 0,6 % EM).

Seuraava haittatapahtuma ei täyttänyt yllä mainittuja kriteereitä, mutta on huomionarvoista mainita: yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (0,8 % PM, 0,1 % EM). Pisimmillään 10 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ilmaantui myös enemmän painon laskua PM-potilaille kuin EM-potilaille (keskimäärin 0,6 kg EM ja 1,1 kg PM).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

#### Löydökset ja oireet

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu ei-fataaleja akuutteja ja kroonisia pelkän atomoksetiinin yliannostustapauksia. Akuutin ja kroonisen yliannostuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja oireita olivat ruuansulatuskanavan oireet, uneliaisuus, heitehuimaus, vapina ja epänormaali käyttäytyminen. Myös yliaktiivisuutta ja kiihtymystä on ilmoitettu. Lievää ja kohtalaista sympaattisen hermoston aktivaatiota vastaavia löydöksiä ja oireita (esim. takykardia, verenpaineen nousu, mydriaasi, suun kuivuminen) on myös havaittu. Lisäksi on ilmoitettu kutinaa ja ihottumaa. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai kohtalaisia. Joissakin yliannostustapauksissa, joissa atomoksetiini on ollut mukana, on ilmoitettu

kouristuksia ja erittäin harvoin QT-ajan pidentymistä. Lisäksi on ilmoitettu fataaleja akuutteja yliannostustapauksia, joissa potilas on ottanut atomoksetiiniin lisäksi ainakin yhtä muuta lääkettä.

Atomoksetiiniin yliannostuksesta kliinissä tutkimuksissa on rajallisesti tietoa.

### Hoito

Hengitystiet tulee varmistaa. Lääkehiilen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen estossa, jos lääkkeen ottamisesta on alle tunti. Sydämen toiminnan ja vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista tukihoidoa suositellaan. Potilasta on tarkkailtava vähintään 6 tuntia. Atomoksetiini sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Keskushermostoa stimuloivat lääkkeet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit  
ATC-koodi: N06BA09

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Atomoksetiini on erittäin selektiivinen ja voimakas presynaptisen noradrenaliinin takaisinoton estäjä (tämän uskotaan olevan sen vaikutustapa), jolla ei ole suoraa vaikutusta serotoniinin tai dopamiinin takaisinottoon. Atomoksetiinin affiniteetti muihin noradrenergisiin reseptoreihin sekä muiden välittäjäaineiden takaisinottoon tai reseptoreihin on minimaalinen. Atomoksetiinilla on kaksi merkittävää oksidatiivista metaboliittia: 4-hydroksiatomoksetiini ja N-desmetyyliatomoksetiini. 4-hydroksiatomoksetiini on yhtä voimakas noradrenaliinin takaisinoton estäjä kuin atomoksetiini, mutta atomoksetiinista poiketen tällä aineenvaihduntatuotteella on myös jonkin verran estävää vaikutusta serotoniinin takaisinottoon. On kuitenkin todennäköistä, että tällainen vaikutus on vähäinen, koska valtaosa 4-hydroksiamoksetiinista metaboloituu edelleen ja tämän seurauksena sen pitoisuudet plasmassa ovat paljon pienemmät kuin atomoksetiin (nopeilla metaboloijilla 1 % ja hitailla metaboloijilla 0,1 % atomoksetiininpitoisuudesta). N-desmetyyliatomoksetiinin farmakologinen aktiivisuus on huomattavasti vähäisempi kuin atomoksetiinin. Nopeilla metaboloijilla sen pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät ja hitailla metaboloijilla verrattavissa alkuperäisen lääkeaineen pitoisuuksiin vakaassa tilassa.

Atomoksetiini ei ole psykostimulantti eikä amfetamiinijohdos. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, väärinkäytön mahdollisuutta arvioineessa aikuistutkimuksessa, jossa verrattiin atomoksetiinin ja lumelääkkeen vaikutuksia, atomoksetiiniin ei liittynyt sellaista vastetta, joka viittaisi stimuloiviin tai euforisoiviin ominaisuuksiin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Aikuispotilaat

Atomoksetiinitutkimuksia on tehty yli 4800 ADHD-aikuispotilaalla, joilla oli DSM-IV -kriteerien mukaan ADHD. Atomoksetiinin hoidon teho aikuisten ADHD:n hoidossa vahvistettiin kuudessa lyhytaikaisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden kesto oli 10 – 16 viikkoa. ADHD:n merkkejä ja oireita arvioitiin vertaamalla keskimääräistä muutosta ADHD:n oirepisteissä atomoksetiini- ja lumelääkeryhmän välillä. Jokaisessa kuudessa tutkimuksessa atomoksetiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke lievittämään ADHD:n oireita (Taulukko 1).

Kaikissa kuudessa lyhytaikaistutkimuksessa atomoksetiinia saaneiden potilaiden yleistila kohentui tilastollisesti merkitsevästi CGI-S-mittarilla arvioituna (clinical global impression of severity)

lumelääkkeeseen verrattuna. Toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi kaikissa kolmessa lyhytaikaistutkimuksessa, joissa sitä mitattiin. Pitkäaikainen teho vahvistettiin kahdessa 6 kuukautta kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, mutta ei kolmannessa (Taulukko 1).

**Taulukko 1 Keskimääräinen tehon muutos lumekontrolloiduissa tutkimuksissa**

		Muutos alkutilanteeseen potilailla, joilla oli ainakin yksi alkutilanteen jälkeinen arvo (LOCF)						
		CAARS-Inv: SV tai AISRS <sup>a</sup>		CGI-S		AAQoL		
Tutkimus	Hoito	N	Keskimääräinen muutos	p-arvo	Keskimääräinen muutos	p-arvo	Keskimääräinen muutos	p-arvo
<b>Lyhytaikaistutkimukset</b>								
LYAA	ATX	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	PBO	134	-6,0		-0,4			
LYAO	ATX	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	PBO	124	-6,7		-0,5			
LYBY	ATX	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	PBO	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	ATX	171	-8,7	< 0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	PBO	158	-5,6		-0,6		11,1	
LYDZ	ATX	192	-10,7	< 0,001	-1,1	< 0,001	15,8	0,005
	PBO	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	ATX	191	-14,3	< 0,001	-1,3	< 0,001	12,83	< 0,001
	PBO	195	-8,8		-0,8		8,20	
<b>Pitkäaikaistutkimukset</b>								
LYBV	ATX	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
	PBO	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	ATX	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
	PBO	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	ATX	113	-14,3	< 0,001	-1,2	< 0,001	-	-
	PBO	120	-8,3		-0,7			

Lyhenteet: AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Total Score; AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score; ATX = atomoksetiini; CAARS-Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; LOCF = viimeisimmästä havainnosta laskettu arvio; PBO = placebo, lumelääke.

<sup>a</sup> ADHD oireasteikko; LYBY tutkimuksen tulokset ovat AISRS tuloksia; muut tulokset ovat CAARSInv: SV tuloksia.

Herkkyysoanalyysissä, käyttäen LOCF -metodia potilaille, joilla ei ollut alkutilanteen jälkeisiä arvoja (kaikki hoidetut potilaat), tulokset olivat linjassa taulukon 1 tulosten kanssa.

Kliinisesti merkitsevän vasteen analyysissä kaikissa kuudessa lyhytaikaistutkimuksessa ja molemmissa onnistuneissa pitkäaikaistutkimuksissa käyttäen ”a variety of a priori and post hoc” –määritelmää, atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla oli johdonmukaisesti kliinisesti merkitsevästi korkeampi vastetaso kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (Taulukko 2).

**Taulukko 2 Määrä (n) ja vastekriteerin saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus yhdistetyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa**

Ryhmä hoito	Vaste määriteltynä ainakin yhden CGI-S pisteen parannuksena			Vaste määriteltynä 40 % parannus CAARS-Inv:SV loppupisteessä		
	N	n (%)	p-arvo	N	n (%)	p-arvo
<b>Yhdistetyt lyhytaikaiset tutkimukset <sup>a</sup></b>						
ATX	640	401 (62.7 %)	< 0.001	841	347 (41.3 %)	< 0.001
PBO	652	283 (43.4 %)		851	215 (25.3 %)	
<b>Yhdistetyt pitkäaikaiset tutkimukset <sup>a</sup></b>						
ATX	758	482 (63.6 %)	< 0.001	663	292 (44.0 %)	< 0.001
PBO	611	301 (49.3 %)		557	175 (31.4 %)	

<sup>a</sup>Sisältää kaikki taulukon 1 tutkimukset paitsi lyhytaikaisten tutkimusten CGI-S vasteanalyysiin ei sisälly niitä kahta tutkimusta, joissa potilailla oli lisäsairauksia (LYBY, LYDQ); Lyhytaikaisten tutkimusten CAARS vasteanalyysissä ei ole yhtä tutkimusta, jossa CAARS arviointia ei käytetty (LYBY).

Kahdessa lyhytaikaistutkimuksessa potilailla oli ADHD:n lisäksi alkoholismi tai sosiaalisten tilanteiden pelko ja molemmissa tutkimuksissa ADHD-oireet lievenivät. Tutkimuksessa, jossa potilailla oli myös alkoholin väärinkäyttöä, atomoksetiin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroa alkoholin käytössä. Tutkimuksessa, jossa potilailla oli lisäksi ahdistuneisuushäiriö, ahdistuneisuusoireilu ei pahentunut atomoksetiinihoidon aikana.

Atomoksetiinin tehon säilyminen osoitettiin 6 kuukauden kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa jatkotutkimuksessa, joka toteutettiin 24 viikon aktiivihoidojaksolla kliinisesti merkitsevän vasteen saaneilla potilailla (mitattuna CAARS-Inv:SV ja CGI-S mittareiden parantumisena). Suurempi osuus atomoksetiiniiryhmän potilaista kuin lumelääkeryhmän potilaista säilytti kliinisesti merkittävän vasteen 6 kuukauden hoidon jälkeen (64,3 % vs 50,0 %;  $p=0,001$ ). Atomoksetiinilla hoidetuilla potilailla toimintakyvyn paraneminen säilyi tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lumelääkettä saaneilla arvioituna mittarin AAQoL (Adult ADHD quality of life) kokonaispisteissä kolmen kuukauden ( $p=0,003$ ) ja kuuden kuukauden ( $p=0,002$ ) hoidon jälkeen.

#### *QT/QTc –tutkimus*

Terveillä aikuisilla, jotka olivat hitaita CYP2D6-metaboloijia, tehtiin perusteellinen QT/QTc -tutkimus, jossa potilaat saivat atomoksetiinia enintään 60 mg kahdesti vuorokaudessa. Tutkimus osoitti, että suurimmilla odotetuilla pitoisuuksilla atomoksetiinin vaikutus QTc-aikaan ei eronnut merkitsevästi lumelääkkeestä. QTc-ajassa oli pieni pidentyminen korkeilla atomoksetiinin pitoisuuksilla.

#### Pediatriset potilaat

Atomoksetiinia on arvioitu tutkimuksissa yli 5 000 lapsella ja nuorella, joilla oli ADHD. Atomoksetiinin akuutti teho ADHD-oireyhtymän hoidossa vahvistettiin alkuaan kuudessa 6 – 9 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. ADHD:n löydöksiä ja oireita arvioitiin vertaamalla keskimääräistä muutosta lähtötilanteesta lopputapahtumaan atomoksetiinilla ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Jokaisessa näistä kuudesta tutkimuksesta atomoksetiini vähensi ADHD:n löydöksiä ja oireita tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lumelääke.

Lisäksi atomoksetiinin teho hoitovasteen ylläpidossa osoitettiin 1 vuoden kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui yli 400 lasta ja nuorta ja joka suoritettiin pääasiassa Euroopassa (noin 3 kuukautta avointa akuuttihoitoa, jonka jälkeen 9 kuukautta kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua ylläpitohoitoa). Relapsiprosentti 1 vuoden kuluttua oli atomoksetiinilla 18,7 % ja lumelääkkeellä 31,4 %. Yhden vuoden atomoksetiinihoidon jälkeen relapsit tai oireiden osittainen palaaminen olivat epätodennäköisempiä potilailla, jotka jatkoivat atomoksetiinihoitoa vielä 6 kuukauden ajan (2 %), kuin potilailla, jotka lopettivat aktiivisen hoidon ja vaihtoivat lumelääkkeeseen (12 %). Pitkäaikaishoidossa olevien lasten ja nuorten hoidon jatkumisesta saatavaa hyötyä tulee arvioida määrävälein.



Atomoksetiini oli tehokas sekä kerran päivässä annettuna että jaettuna kahteen annokseen, jotka annettiin aamulla ja myöhään iltapäivällä/alkuillasta. Kerran päivässä annettuna atomoksetiini lievitti opettajien ja vanhempien mielestä ADHD-oireita tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lumelääke.

#### *Vertailevat tutkimukset aktiiviaineen kanssa*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisessa 6 viikkoa kestäneessä pediatriassa non-inferiority -tutkimuksessa, jossa atomoksetiinia verrattiin metyylyfenidaatin depotmuotoon, vertailuvalmisteseeseen näytti liittyvän parempi hoitovaste kuin atomoksetiinivalmisteseeseen. Hoitovasteet olivat seuraavat: lumelääke 23,5 %, atomoksetiini 44,6 % ja metyylyfenidaatti 56,4 %. Sekä atomoksetiini että metyylyfenidaatti olivat tilastollisesti parempia kuin lumelääke ja metyylyfenidaatti oli tilastollisesti parempi kuin atomoksetiini ( $p=0,016$ ). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut mukana potilaita, joille ei saada vastetta keskushermostostimulantilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Atomoksetiinin farmakokinetiikka lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla. Atomoksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 6-vuotiailla lapsilla.

### Imeytyminen

Suun kautta otettuna atomoksetiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 1 – 2 tunnin kuluttua. Suun kautta otetun atomoksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus vaihteli 63 % :sta 94 % :iin riippuen kohtalaisista ensikierron metabolian yksilöllisistä eroista. Atomoksetiini voidaan ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Atomoksetiini jakautuu laajalti ja sitoutuu suuressa määrin (98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

Atomoksetiinin biotransformaatio tapahtuu pääasiassa sytokromi P450 2D6-reitin (CYP2D6) kautta. Noin 7 % :lla valkoihoisista tämä metaboliareitti toimii hitaasti (hitaat metaboloijat) ja näillä yksilöillä atomoksetiinin plasmapitoisuudet ovat korkeammat kuin nopeilla metaboloijilla. Hitailta metaboloijilla atomoksetiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) on noin 10-kertainen ja vakaan tilan huippupitoisuus ( $C_{ss\ max}$ ) noin 5-kertainen verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Pääasiallinen oksidatiivinen metaboliitti on 4-hydroksiatomoksetiini, joka glukuronidoiduu nopeasti. 4-hydroksiatomoksetiini on yhtä potentti kuin atomoksetiini, mutta sen pitoisuudet plasmassa ovat paljon pienemmät. 4-hydroksiatomoksetiini muodostuu pääasiassa CYP2D6:n vaikutuksesta, mutta jos CYP2D6-aktiivisuutta ei ole, 4-hydroksiatomoksetiinia voi muodostua useiden muiden P450-entsyymien vaikutuksesta, mutta hitaammin. Atomoksetiini ei estä eikä indusoi CYP2D6:ta terapeuttisina annoksina.

Sytokromi P450 -entsyymit: Atomoksetiini ei estänyt eikä indusoinut sytokromi P450-entsyymejä kliinisesti merkitsevästi (esim. CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 ja CYP2C9).

### Eliminaatio

Atomoksetiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika suun kautta otettuna on 3,6 tuntia nopeilla metaboloijilla ja 21 tuntia hitailla metaboloijilla. Atomoksetiini erittyy pääasiassa 4-hydroksiatomoksetiini-O-glukuronidina etupäässä virtsaan.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Atomoksetiinin farmakokinetiikka on lineaarinen sekä nopeilla että hitailla metaboloijilla tutkituilla annoksilla.

### Erityisryhmät

Heikentynyt maksan toiminta hidastaa atomoksetiinin puhdistumaa lisäten altistusta atomoksetiinille (AUC kaksinkertaistuu kohtalaisessa ja nelinkertaistuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa).

Heikentynyt maksan toiminta pitensi atomoksetiinin puoliintumisaikaa, kun sekä tutkittavat että verrokki olivat nopeita CYP2D6-metaboloijia. Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh luokka B ja C), alku- ja ylläpitoannos tulisi säätää sopivaksi (ks. kohta 4.2).

Atomoksetiinin keskimääräiset plasmapitoisuudet loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla (ESRD) olivat yleensä korkeammat kuin terveiden vapaaehtoisten keskimääräiset vastaavat arvot ( $C_{\max}$  ero 7 %) ja  $AUC_{0-\infty}$  suurenee (ero noin 65 %).

Painon mukaan adjustoitu ero näiden kahden ryhmän välillä lähes häviää. Atomoksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla viittaa siihen, ettei annoksen muuttaminen olisi tarpeen (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista sekä lisääntymis- ja kehitystutkimuksista eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Koska eri lajien metabolia poikkeaa toisistaan, eläinten annosten ylärajaa on jouduttu rajoittamaan kliinisen (tai ylenmääräisen farmakologisen) vasteen vuoksi. Tästä syystä prekliinisissä tutkimuksissa eläimillä käytetyt maksimaaliset siedetyt annokset ovat tuottaneet samanlaisia tai hieman suurempia atomoksetiinin altistuksia kuin mitä saavutetaan suurimmalla suositellulla vuorokausiannoksella potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin atomoksetiinin vaikutuksia kasvuun sekä neurobehavoraaliseen ja seksuaaliseen kehitykseen. Rotilla havaittiin vaginan avautumisen (kaikilla annoksilla) ja esinahan eriytymisen ( $\geq 10$  mg/kg/vrk) lievää viivästymistä ja lisäkiivesten painon ja siittiöiden määrän lievää vähenemistä ( $\geq 10$  mg/kg/vrk), mutta hedelmällisyyteen ja lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Tiineille kaniineille annettiin atomoksetiinia letkulla enintään 100 mg/kg/vrk koko organogeneesin ajan. Tällä annoksella yhdessä kolmesta tutkimuksesta havaittiin elävien sikiöiden lukumäärän vähenemistä, varhaisvaiheen resorption lisääntymistä, kaulavaltimon epätyypillisen lähtökohdan ja solisvaltimon puuttumisen lievää lisääntymistä. Näitä löydöksiä havaittiin annoksilla, jotka olivat emolle lievästi toksisia. Näiden löydösten esiintyvyys on tiedossa olevien kontrolliarvojen rajoissa. Näiden löydösten suhteen vaikutukseton annos oli 30 mg/kg/vrk. Kaniinilla altistus (AUC) vapaalle atomoksetiinille annoksella 100 mg/kg/vrk oli noin 3,3 kertaa suurempi kuin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla ja 0,4 kertaa suurempi kuin hitailla CYP2D6-metaboloijilla ihmisen maksimivuorokausiannoksella 1,4 mg/kg/vrk. Yhdessä kolmesta kaniineilla tehdyssä tutkimuksessa tulokset olivat epävarmat eikä tulosten merkitystä ihmiselle tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Esigelatinoitu tärkkelys

Dimetikoni

#### Kapselin kuori

Titaanidioksidi

Liivate

Indigotiini (Atomoxetine Stada 25 mg, 40 mg, 60 mg)

Keltainen rautaoksidi (Atomoxetine Stada 18 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg)

Punainen rautaoksidi (Atomoxetine Stada 80 mg, 100 mg)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita .

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (PVC/Aclar/PVC levy, joka on suljettu alumiinifoliolla)

Atomoxetine Stada 10 mg, 18 mg:  
pakkauskoot 7, 28 ja 30 kapselia.

Atomoxetine Stada 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg:  
pakkauskoot 7, 28, 30 ja 56 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 35312

18 mg: 35313

25 mg: 35314

40 mg: 35315

60 mg: 35316

80 mg: 35317

100 mg: 35318

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.07.2018