

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Equasym Retard 10 mg depotkapseli, kova

Equasym Retard 20 mg depotkapseli, kova

Equasym Retard 30 mg depotkapseli, kova

Equasym Retard 40 mg depotkapseli, kova

Equasym Retard 50 mg depotkapseli, kova

Equasym Retard 60 mg depotkapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 8,65 mg metyyylifenidaattia.  
Yksi kapseli sisältää 20 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 17,30 mg metyyylifenidaattia.  
Yksi kapseli sisältää 30 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 25,94 mg metyyylifenidaattia.  
Yksi kapseli sisältää 40 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 34,59 mg metyyylifenidaattia.  
Yksi kapseli sisältää 50 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 43,24 mg metyyylifenidaattia.  
Yksi kapseli sisältää 60 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 51,89 mg metyyylifenidaattia.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Equasym Retard 10 mg: 45 mg sakkaroosia/kapseli

Equasym Retard 20 mg: 90 mg sakkaroosia/kapseli

Equasym Retard 30 mg: 135 mg sakkaroosia/kapseli

Equasym Retard 40 mg: 180 mg sakkaroosia/kapseli

Equasym Retard 50 mg: 225 mg sakkaroosia/kapseli

Equasym Retard 60 mg: 270 mg sakkaroosia/kapseli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Equasym Retard 10 mg kapseli: kapselin tumman vihreään läpinäkymättömään kansiosaan on painettu valkoinen merkintä "S544" ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa on merkintä "10 mg" mustalla.

Equasym Retard 20 mg kapseli: kapselin siniseen läpinäkymättömään kansiosaan on painettu valkoinen merkintä "S544" ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa on merkintä "20 mg" mustalla.

Equasym Retard 30 mg kapseli: kapselin punaruskeaan läpinäkymättömään kansiosaan on painettu valkoinen merkintä "S544" ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa on merkintä "30 mg" mustalla.

Equasym Retard 40 mg kapseli: kapselin keltaiseen-kermanvalkoiseen läpinäkymättömään kansiosaan on painettu musta merkintä ”S544”, ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa on merkintä ”40 mg” mustalla.

Equasym Retard 50 mg kapseli: kapselin purppuranpunaiseen läpinäkymättömään kansiosaan on painettu valkoinen merkintä ”S544”, ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa on merkintä ”50 mg” mustalla.

Equasym Retard 60 mg kapseli: kapselin valkoiseen läpinäkymättömään kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”S544”, ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa on merkintä ”60 mg” mustalla.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Metyylifenidaatti on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille, kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi. Hoito pitää toteuttaa lapsuusajan käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Taudinmääritys tehdään DSM-IV -tautiluokituskriteerien tai ICD-10 -ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. Asianmukaisen taudinmäärityksen tekeminen edellyttää lääketieteellisten, psykologisten, kasvatuksellisten ja sosiaalisten erityismenetelmien käyttöä.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriötä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille ja lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

Sopiva opetusympäristö on tärkeä ja psykososiaaliset toimenpiteet ovat yleensä tarpeen. Kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi, päätös stimulanttien käytöstä täytyy perustaa lapsen oireiden vakavuuden perusteelliseen arviointiin. Metyylifenidaatin käytön pitää aina perustua myyntiluvan mukaiseen käyttöaiheeseen ja lääkehoidon määräämistä ja taudinmääritystä koskeviin ohjeistoihin.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Equasym Retard koostuu välittömästi vapautuvasta osasta (30 % annoksesta) ja depot-osasta (70 % annoksesta). Siksi Equasym Retard 10 mg:sta saadaan metyyliifenidaattihydrokloridia välittömästi vapautuva 3 mg:n annos ja 7 mg:n depot-annos. Kunkin annoksen depot-osa on suunniteltu siten, että se ylläpitää hoitovastetta koko iltapäivän ajan, eikä keskipäivän annos ole tarpeen. Se on suunniteltu siten, että sillä aikaansaadaan plasman terapeuttiset tasot noin 8 tunnin ajaksi, mikä vastaa koulupäivää kokonaisen päivän sijasta (ks. kohta 5.2 ”Farmakokinetiikka”). Esimerkiksi Equasym Retardin 20 mg:n annos on tarkoitettu korvaamaan aamiaisen yhteydessä ja lounasaikaan otettavat 10 mg välittömästi vapautuvaa metyyliifenidaattihydrokloridia sisältävät annokset.

## Pediatriset potilaat (Lapset ( $\geq 6$ -vuotiaat) ja nuoret)

### **Hoito pitää aloittaa lasten ja/tai nuorten käytös häiriöihin perestyneen erikoislääkärin valvonnassa.**

#### *Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta*

Ennen lääkityksen määräämistä potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaus. Potilaan sairauskertomukseen pitää kirjata tiedot samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä, aiemmista ja nykyisistä muista sairauksista ja psyykkisistä häiriöistä tai oireista, tiedot suvussa esiintyneistä äkillisistä sydänkuolemista tai selittämättömistä kuolemista, ja kasvukäyrästölle kirjataan tarkat tiedot potilaan pituudesta ja painosta ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

#### *Hoidon aikainen seuranta*

Potilaan kasvua sekä psyykkistä ja kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein.
- Pituus, paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön.
- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä potilas arvioidaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahenemisen varalta.

Potilaita pitää seurata metyyylifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

#### *Annoksen suurentaminen*

Annostitraus on tehtävä varovaisesti, kun metyyylifenidaatti hoito aloitetaan. Annostitraus aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella. Tämä saadaan tavallisesti aikaan käyttämällä välittömästi vapautuvaa lääkemuotoa, joka otetaan jaettuina annoksina. Suositeltu aloitusannos on 5 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa (esim. aamiaisen ja lounaan yhteydessä), ja vuorokausiannosta lisätään tarvittaessa viikoittain 5–10 mg potilaan sietokyvyn ja havaitun hoitovasteen mukaan. Equasym Retard 10 mg kerran vuorokaudessa voidaan käyttää kahdesti vuorokaudessa otettavan välittömästi vapautuvan metyyylifenidaattihydrokloridi 5 mg:n annoksen sijasta hoidon alusta alkaen, jos hoitava lääkäri katsoo kaksi kertaa päivässä tapahtuvan annostuksen sopivaksi heti hoidon alussa ja että lääkityksen ottaminen kaksi kertaa vuorokaudessa on vaikea toteuttaa.

Metyylifenidaattihydrokloridin suurin vuorokausiannos on 60 mg.

Muita vahvuuksia tästä lääkevalmisteesta ja muita metyyylifenidaattia sisältäviä lääkkeitä voi olla saatavilla.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyyylifenidaattia: Potilaat, joiden tavanomainen hoitomuoto on välittömästi vapautuva metyyylifenidaattihydrokloridi, voidaan siirtää saamaan vastaava milligramma-annos Equasym Retardia vuorokaudessa.

Equasym Retardia ei pidä ottaa liian myöhään aamulla, koska se saattaa aiheuttaa unihäiriöitä. Jos lääkevalmisteen vaikutus lakkaa liian aikaisin iltapäivän tai illan aikana, potilaalla voi esiintyä häiriökäyttäytymistä ja/tai nukahtamisvaikeuksia. Pieni annos välittömästi vapautuvaa metyyylifenidaattihydrokloridia myöhemmin päivällä otettuna saattaa auttaa tämän ongelman ratkaisussa. Siinä tapauksessa voitaisiin ajatella, että oireiden riittävä hallinta voidaan saavuttaa kahdesti vuorokaudessa otettavalla välittömästi vapautuvalla metyyylifenidaattivalmisteella.

Välittömästi vapautuvan metyyliifenidaatin pienen ilta-annoksen hyötyjä ja haittoja pitää arvioida suhteessa nukahtamishäiriöiden esiintymiseen.

Hoitoa ei pidä enää jatkaa Equasym Retardilla, jos myöhäinen lisäannos välittömästi vapautuvaa metyyliifenidaattia on tarpeen, paitsi jos tiedetään, että sama lisäannos oli tarpeen myös sellaisen hoidon aikana, jolloin välittömästi vapautuvaa metyyliifenidaattia otettiin aamiaisen/lounaan yhteydessä. Potilasta hoidetaan sillä matalimmalla vuorokausiannoksella, jolla saavutetaan tyydyttävä oireiden hallinta.

Equasym Retard otetaan aamulla ennen aamiaista.

Kapselit voidaan niellä kokonaisina nesteiden kanssa tai kapseli voidaan vaihtoehtoisesti avata ja kapselin sisältö sirotella pieneen määrään (rkl) omenasosesta ja antaa välittömästi. Sitä ei saa varastoida tulevaa käyttöä varten. Vähän nesteitä, esim. vettä, tulee juoda omenasoseen sekaan sirotellun lääkkeen ottamisen jälkeen. Kapselia tai kapselin sisältöä ei saa murskata tai pureskella.

#### Lasten ja nuorten pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyyliifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyyliifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Metyyliifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyliifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkettä. Metyyliifenidaattihoiton keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (mieluiten koulujen loma-aikaan) lapsen oireiden arvioimiseksi. Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkkeen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

#### Annoksen pienentäminen ja käytön lopettaminen

Lääkehoito on lopetettava, jos oireet eivät lievene, vaikka lääkettä on käytetty kuukauden ajan annostusta asianmukaisesti muuttaen. Jos oireet odotusten vastaisesti pahenevat tai muita haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

#### Aikuiset

Metyyliifenidaatin käyttöä ei ole hyväksytty aikuisille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Tiedot turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat riittämättömät.

#### Iäkkäät potilaat

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat riittämättömät.

#### Alle 6-vuotiaat lapset

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat riittämättömät.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Equasym Retard on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Glaukooma.
- Feokromosytooma.

- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta epäselektiivisen irreversibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpaine kriisi (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.
- Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsenurhataipumus, psykoottiset oireet, vakavat mielialahäiriöt, mania, skitsofrenia, psykopaattinen tai rajatilapersoonallisuushäiriö.
- Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut vakava ja jaksoittain ilmenevä (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö (joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa).
- Jos potilaalla on ennestään jokin sydän- ja verisuonisairaus, kuten vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasitusrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Jos potilaalla on ennestään aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipokkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille, ja lääkkeen käyttöä koskeva päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

##### Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta) lapsille ja nuorille

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Metyylifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkettä (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua, ruokahalua, uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää säännöllisesti seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psyykkiset häiriöt on kerrottu seuraavassa ja niitä voivat olla (mutta ne eivät rajoitu vain näihin) motoriset tai äänelliset nykimisoireet (tics), aggressiivinen tai vihamielinen käytös, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, masennus, psykoosi, mania, harhaluulot, ärtyvyys, aloitekyvyttömyys, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveraatio).

Jos lääkäri päättää jatkaa metyyylifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain uudelleenarvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyys potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkettä. Metyylifenidaattihoidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (mieluiten koulujen loma-aikaan) lapsen oireiden arvioimiseksi. Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkkeen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

##### Käyttö aikuisille

Metyylifenidaatin käyttöä ei ole hyväksytty aikuisille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Tiedot turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat riittämättömät.

##### Käyttö iäkkäille potilaille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat riittämättömät.

##### Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat riittämättömät.

## Sydän- ja verisuonitaudit

Kun potilaalle harkitaan stimulanttihoitoa, pitää selvittää tarkasti hänellä mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset tai malignit rytmihäiriöt) ja potilaalle tulee tehdä lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen. Jos potilaalla metyyllifenidaattihoiton aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasisurintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyllifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä, mutta terveydellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen. Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista.

Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata tarkoin. Verenpaine ja sydämen syketiheys kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.

Metyyllifenidaatin käyttö on vasta-aiheista tiettyjen todettujen sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, ellei lasten sydänlääkäriä ole konsultoitu (ks. kohta 4.3).

### *Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänvial tai muut vakavat sydänsairaudet*

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia lapsilla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkityksestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella lapsille tai nuorille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriöitä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkkyyttään stimulanttilääkkeiden sympatomimeettisille vaikutuksille.

### *Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat*

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden väärinkäyttöön saattaa liittyä äkkikuolemia tai muita vakavia kardiovaskulaarisia haittoja.

## Aivoverenkiertohäiriöt

Kohdassa 4.3 kerrotaan aivoverenkiertohäiriöistä, joiden yhteydessä metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyyllifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärisä käynnillä.

Aivoverisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä kun potilas altistuu metyyllifenidaatille. On vain vähän näyttöä siitä, että suuremman riskin omaavat potilaat voidaan tunnistaa, ja oireiden ilmeneminen voi olla ensimmäinen viittaus taustalla olevaan sairauteen. Aikaisessa vaiheessa tehty diagnoosi, joka perustuu voimakkaaseen epäilyyn, voi mahdollistaa metyyllifenidaattihoiton nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyyllifenidaattihoiton aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita

voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön, puheen, kielen tai muistin heikentyminen.

Metyylifenidaattihoito ei ole vasta-aiheista hemiplegistä CP-oireyhtymää sairastaville.

### Psyykkiset häiriöt

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyylyfenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

Potilas on tutkittava uusien tai pahentuneiden psyykkisten häiriöiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

#### *Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen*

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

#### *Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen*

Tavanomaisilla annoksilla metyylyfenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia oireita (näkö/tunto/kuuloharhat ja harhaluulot) tai maniaa lapsille ja nuorille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa. Jos maanisia tai psykoottisia oireita ilmenee, niiden mahdollinen yhteys metyylyfenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

#### *Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös*

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyylyfenidaattihoidon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkärin pitää arvioida annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, muistaen, että annoksen lisääminen tai pienentäminen voi olla tarpeen. Hoidon lopettamista voidaan harkita.

#### *Itsemurhataipumus*

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkähoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyylyfenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyylyfenidaattihoidon mahdollista lopettamista pitää harkita.

#### *Nykimishäiriöt (tics)*

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahenemista. Touretten oireyhtymän pahenemista on myös raportoitu. Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja lapsi on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyylyfenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyylyfenidaattihoidon aikana. Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.

## *Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys*

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.

## *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot*

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntaisen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyyppi I kaksisuuntaisen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyyllifenidaattihoitoa aloittamista potilaat, joilla on samanaikaisia masennusoireita, pitäisi tutkia riittävän tarkasti sen selvittämiseksi, onko heillä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski. Tällaiseen tutkimukseen pitäisi kuulua yksityiskohtainen psykiatristen taustatietojen, kuten suvussa aiemmin esiintyneiden itsemurhien, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen, tarkka selvittäminen. Näiden potilaiden tarkka ja säännöllisesti seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psykykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.

## Kasvu

Lapsilla on metyyllifenidaatin pitkäaikaikäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista.

Metyylifenidaatin vaikutusta lapsen lopulliseen pituuteen ja painoon ei tiedetä ja sitä tutkitaan parhaillaan.

Potilaan kasvua pitää seurata metyyllifenidaattihoitoa aikana, ja pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästön. Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua keskeyttämään.

## Kouristuskohtaukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyllifenidaattia epilepsiaa sairastaville. Metyylifenidaatti saattaa madaltaa kouristuskynnystä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuksia, potilailla, joilla on ollut EEG-poikkeamia ilman kouristuskohtauksia, ja harvoin potilailla, joilla ei ole ollut kouristuskohtauksia tai EEG-poikkeamia. Jos kouristuskohtauksia ilmenee aiempaa useammin tai ensimmäistä kertaa, metyyllifenidaatin käyttö on lopetettava.

## Priapismi

Pitkään kestäviä ja kivuliaita erektioita on ilmoitettu metyyllifenidaattivalmisteiden käytössä, liittyen pääasiassa metyyllifenidaattihoito-ohjelman muuttamiseen. Potilaiden, joilla esiintyy poikkeuksellisen pitkään kestäviä tai useasti toistuvia ja kivuliaita erektioita, on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon.

## Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

Potilaita pitää seurata tarkoin metyyllifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen, virheellisen ja väärinkäytön riskin varalta.

Metyylifenidaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on todettu lääkeaine- tai alkoholiriippuvuus, koska käyttöön voi liittyä väärinkäytön, virheellisen käytön ja päihdekäyttöön luovuttamisen mahdollisuus.



Pitkäaikainen metyyliifenidaatin väärinkäyttö voi aiheuttaa huomattavan toleranssin ja psyykkistä riippuvuutta, johon liittyy eriasteista epänormaalia käyttäytymistä. Psykoottisia episodeja voi ilmetä, etenkin parenteraalisen väärinkäytön yhteydessä.

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen päihteiden väärinkäyttö pitäisi kaikki ottaa huomioon, kun harkitaan aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häirion hoitovaihtoehtoja. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääke- tai alkoholiriippuvuudesta kärsineiden potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, koska tällaiset potilaat saattavat suurentaa annosta oma-aloitteisesti.

Metyyliifenidaatti ja muut stimulantit eivät välttämättä sovi sellaisille potilaille, joilla on suuri päihteiden väärinkäytön riski ja heidän kohdallaan pitää harkita muuta kuin stimulanttihoitoa.

### Hoidon lopettaminen

Lääkehoidon lopettamista on seurattava tarkoin, koska se voi tuoda esiin taustalla olevan masennuksen samoin kuin kroonisen ylivilkkauksen. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.

Väärinkäytön lopettamista on seurattava tarkoin, koska vaikeaa masennusta voi ilmetä.

### Väsymystilat

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn tai hoitoon.

### Apuaineet

Tämä valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Metyyliifenidaattilääkemuodon valinta

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyyliifenidaattivalmisteen ja lääkemuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta.

### Lääkeaineiden seulonta

Tämä valmiste sisältää metyyliifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratorikokeissa ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Metyyliifenidaatin käytöstä potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta.

### Hematologiset vaikutukset

Metyyliifenidaatin turvallisuutta pitkäaikaikäkäytössä ei täysin tunneta. Jos potilaalle kehittyy leukopenia, trombosytopenia, anemia tai muita muutoksia, kuten vakavaan munuais- tai maksasairauteen viittaavia muutoksia, hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ei tiedetä, miten metyyylifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyylifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkkeiden terapeuttinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyyylifenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n indusorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyyylifenidaatin farmakokinetiikkaan. Käänteisesti metyyylifenidaatin d- ja l-enantiomeerit eivät myöskään merkittävästi estä sytokromi P450 1A2:ta, 2C8:ta, 2C9:ta, 2C19:ta, 2D6:ta, 2E1:ta tai 3A:ta.

On kuitenkin olemassa viitteitä siitä, että metyyylifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyyylifenidaattihoito aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annostusta ja määrittää plasman lääkeainepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisajat).

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Verenpainelääkkeet*

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainelääkkeiden vaikutusta.

#### *Käyttö verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa*

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyylifenidaattia muiden myös verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohdat joissa kerrotaan kardiovaskulaarisista ja aivoverenkiertohäiriöistä kohdassa 4.4).

Mahdollisen verenpaine kriisin vaaran vuoksi metyyylifenidaatin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita hoidetaan (parhaillaan tai edeltävien kahden viikon aikana) epäselektiivisillä irreversiibeileillä MAO:n estäjillä (ks. kohta 4.3).

#### *Alkoholi*

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkkeiden, myös metyyylifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

#### *Halogenoidut anesteetit*

Kirurgisen toimenpiteen aikana on verenpaineen äkillisen kohoamisen riski. Jos potilaalle on suunniteltu kirurginen toimenpide, metyyylifenidaattihoito pitäisi keskeyttää toimenpidepäiväksi.

#### *Keskushermostoon vaikuttavat alfa-2-agonistit (esim. klonidiini)*

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien äkkikuolemia, on raportoitu, kun metyyylifenidaattia on käytetty samanaikaisesti klonidiinin kanssa. Metyyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

## *Dopaminergiset lääkkeet*

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyylifenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkkeiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa. Koska metyylifenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyylifenidaatin käyttöön saattaa liittyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti suorien ja epäsuorien dopamiiniagonistien kanssa (mukaan lukien DOPA ja trisykliset masennuslääkkeet) tai yhdessä dopamiiniantagonisteja sisältävien psykoosilääkkeiden kanssa.

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

#### Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta ja erityisesti sikiön takykardiaa ja hengitysvaikeuksia on ilmoitettu spontaaniraporteissa.

Eläinkokeissa on havaittu reproduktiivista toksisuutta vain emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Metyylifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

#### Imetys

Metyylifenidaattia on löydetty metyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

Yhdessä tapauksessa imeväisikäisellä lapsella todettiin yksilöimätöntä painon laskua altistuksen aikana, mutta lapsi toipui ja paino nousi sen jälkeen, kun äiti lopetti metyylifenidaattihoiton. Mahdollista riskiä imettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyylifenidaattihoito tai pidäytyä metyylifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koitua hyötyä lapselle ja lääkehoidosta koitua hyötyä äidille.

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

Metyylifenidaatti voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä, mukaan lukien akkomodaatiovaikeuksia, kahtena näkemistä ja näön hämärtymistä. Sillä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta pitää varoittaa näistä mahdollisista vaikutuksista ja häntä on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos hänellä ilmenee tällaisia vaikutuksia.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Equasym Retard valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyylifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Equasym Retard valmisteella ilmoitettujen ja metyylifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi.

Esiintymisarviot: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <b>Elinjärjestelmä</b>                  | <b>Haittavaikutus</b>   |
|---|---|
| <b>Infektiot</b>                        |   |
| Yleinen:                                | nasofaryngiitti   |
| <b>Veri ja imukudos</b>                 |   |
| Hyvin harvinainen:                      | anemia, leukopenia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura  |
| Tuntematon:                             | pansytopenia  |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>               |   |
| Melko harvinainen:                      | yliherkkyyksireaktiot kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikellot, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma   |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen*</b> |   |
| Yleinen:                                | anoreksia, heikentynyt ruokahalu, hieman heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla*   |
| <b>Psykkiset häiriöt*</b>               |   |
| Hyvin yleinen:                          | unettomuus, hermostuneisuus   |
| Yleinen:                                | anoreksia, tunteiden latistuminen, aggressio*, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, poikkeava käytös, bruksismi**   |
| Melko harvinainen:                      | psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö ja tuntoharhat*, vihaisuus, itsemurha-ajatukset*, mielialan muutos, mielialan vaihtelut, levottomuus, itkuisuus, nykimisoireet*, nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, liikavalppaus, unihäiriö mania*, desorientaatio, sukuvietin häiriö |
| Harvinainen:                            | itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen  |
| Hyvin harvinainen:                      |   |
| Tuntematon:                             | harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, riippuvuus, poikkeavan runsas puheentuotto   |
|   | Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkeainetta vapauttavilla lääkeumuodoilla (esiintyvyys tuntematon)  |
| <b>Hermosto</b>                         |   |
| Hyvin yleinen:                          | päänsärky   |
| Yleinen:                                | heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus  |
| Melko harvinainen:                      | sedaatio, vapina  |
| Hyvin harvinainen:                      | kouristukset, koreoatetoidiset liikkeet, aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; Raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyylifenidaatin vaikutus on epäselvä).          |
| Tuntematon:                             | aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivoaltimotulehdus, aivoaltimotukos), grand mal -kouristukset*, migreeni, dysfemia   |
| <b>Silmät</b>                           |   |
| Melko harvinainen:                      | kahtena näkeminen, näön hämärtyminen  |
| Hyvin harvinainen:                      | akkomodaatiovaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Sydän</b>   |   |
| Yleinen:   | rytmihäiriö, takykardia, sydämentykytys   |
| Melko harvinainen:                                   | rintakipu   |
| Harvinainen:   | rasitusrintakipu  |
| Hyvin harvinainen:                                   | sydänpysähdys, sydäninfarkti  |
| Tuntematon:  | supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit   |
| <b>Verisuonisto*</b>                                 |   |
| Yleinen:   | kohonnut verenpaine   |
| Hyvin harvinainen:                                   | aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, raajojen kylmyys, Raynaud'n oireyhtymä   |
| Tuntematon:  | ruhjevamma  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>      |   |
| Yleinen:   | yskä, niehun ja kurkunpään kipu   |
| Melko harvinainen:                                   | hengenahdistus  |
| Tuntematon:  | nenäverenvuoto  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                          |   |
| Yleinen:   | vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, mahavaivat ja oksentelu, suun kuivuminen   |
| Melko harvinainen:                                   | ummetus   |
| <b>Maksa ja sappi</b>                                |   |
| Melko harvinainen:                                   | maksaentsyymiarvojen nousu  |
| Hyvin harvinainen:                                   | poikkeava maksan toiminta, kuten maksakooma   |
| <b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>                   |   |
| Yleinen:   | hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma  |
| Melko harvinainen:                                   | angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet   |
| Harvinainen:   | liikahikoilu, makulaarinen ihottuma, eryteema   |
| Hyvin harvinainen:                                   | erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma                                      |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 |   |
| Yleinen:   | nivelkipu   |
| Melko harvinainen:                                   | lihaskipu, lihasnykäykset   |
| Hyvin harvinainen:                                   | lihaskrampit  |
| Tuntematon:  | leukalukko**  |
| <b>Munuaiset ja virtsatie</b>                        |   |
| Melko harvinainen:                                   | verivirtsaisuus   |
| Tuntematon:  | virtsainkontinenssi   |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     |   |
| Harvinainen:   | gynekomastia  |
| Tuntematon:  | priapismi, lisääntynyt ja pitkään kestävä erektio*, erektiohäiriö   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> |   |
| Yleinen:   | kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla *  |
| Melko harvinainen:                                   | rintakipu, väsymys  |
| Hyvin harvinainen:                                   | äkillinen sydänkuolema *  |
| Tuntematon:  | rintakehän vaivat, erittäin korkea kuume  |
| <b>Tutkimukset</b>                                   |   |
| Yleinen:   | verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku*  |
| Melko harvinainen:                                   | sydämen sivuääni*, maksaentsyymiarvojen nousu   |
| Hyvin harvinainen:                                   | suurentunut alkalifosfaattiarvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama |

\* Ks. kohta 4.4

\*\* Aikuisten ADHD-tutkimusten perusteella laskettu esiintymistiheys(lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmoitettu näitä tapauksia).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Metyylifenidaatin pitkäkestoinen vapautuminen pitkävaikutteisista lääkemuodoista pitää ottaa huomioon yliannostusta hoidettaessa.

#### Merkit ja oireet

Pääasiassa keskushermoston ja sympaattisen hermoston ylikiihottumisesta johtuvia akuutin yliannostuksen oireita voivat olla oksentelu, agitaatio, vapina, hyperrefleksia, lihasten nykiminen, kouristukset (joita voi seurata kooma), euforia, sekavuus, aistiharhat, delirium, psykoosi, hikoilu, kasvojen punoitus, päänsärky, hyvin korkea kuume, takykardia, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, hypertensio, silmien mustuaisten laajeneminen ja limakalvojen kuivuminen.

#### Hoito

Metyylifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta.

Hoito käsittää asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykeiltä, jotka voisivat lisätä ylikiihottuneisuutta entisestään. Jos merkit ja oireet eivät ole liian vakavia ja potilas on tajuissaan, mahan sisältö voidaan tarvittaessa tyhjentää oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Ennen mahahuuhtelua mahdollinen agitaatio ja kouristukset on saatava hallintaan ja hengitystiet on pidettävä avoinna. Lääkeaine voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihäilyä ja ulostuslääkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhtelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiinia.

Tehohoitoa on annettava riittävän verenkierron ja hengityksen ylläpitämiseksi; hyvin korkea kuume saattaa vaatia potilaan viilentämistä ulkoisesti.

Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin tehoa metyyylifenidaatin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet, keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, ADHD:n hoitoon käytettävät lääkkeet ja nootrooppiset aineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06BA04

## Vaikutusmekanismi

Equasym Retard on keskushermostoa heikosti stimuloiva aine, joka vaikuttaa voimakkaammin psyykkisiin kuin motorisiin toimintoihin. Sen vaikutustapaa ihmiseen ei täysin tunneta, mutta vaikutusten oletetaan johtuvan aivokuoren stimulaatiosta ja mahdollisesti retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän stimulaatiosta.

Keskeisessä tutkimuksessa satunnaistetuista 327:sta potilaasta 318 iältään 6 –12-vuotiasta sai vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä. IOWA Conner'in asteikonmukaiset pistemäärät opettajien koulupäivän aikana arvioiman tehoa koskevan ensisijaisen päätetapahtuman mukaan olivat protokollaväestön (279 potilasta, joita hoidettiin 21 vuorokauden ajan) kohdalla seuraavat:

|   | <b>Lumelääke<br/>(N=39)<sup>a</sup></b> | <b>Välittömästi<br/>vapautuva<br/>metyylifenidaatti<br/>(N=120)<sup>b</sup></b> | <b>Equasym Retard<br/>(N=120)</b> |
|---|---|---|-----------------------------------|
| Keskimääräinen lähtöarvo<br>(keskihajonta, SD)  | 6,0 (3,64)                              | 6,1 (3,74)  | 5,8 (3,59)                        |
| Vuorokausi 21/Lopetus   |   |   |                                   |
| LS-keskiarvo (SE, vakiovirhe)   | 7,7 (0,50)                              | 4,3 (0,29)  | 4,5 (0,29)                        |
| 95 % luottamusväli (CI)   | 6,69, 8,66                              | 3,71, 4,84  | 3,98, 5,10                        |
| Ero lumelääkkeeseen verrattuna  | -                                       | -3,4  | -3,1                              |
| 95 % luottamusväli eroon<br>nähdän  | -                                       | -4,53, -2,26  | -4,26, -2,00                      |
| P-arvo <sup>c</sup>   | -                                       | <0,001  | <0,001                            |
| Poikkeama välittömästi<br>vapautuvasta<br>metyylifenidaatista   | -                                       | -   | -0,3                              |
| Poikkeaman alarajan 97,5 % CI   | -                                       | -   | -1,06                             |
| <sup>a</sup> N=38 päivänä 7; <sup>b</sup> N=118 päivänä 7; <sup>c</sup> Hoitoryhmiä on verrattu käyttäen kovarianssianalyysia ANCOVA, ja siinä on huomioitu hoidon vaikutukset ja kovarianttien lähtötaso |   |   |                                   |

Toisin kuin näissä tehokkuuden primaarimittauksen tuloksissa, eroja havaittiin IOWA Connerin sekundaarisella tehokkuusmuuttujalla Equasym Retard -valmistetta saavien ja välittömästi vapautuvaa metyylyfenidaattia saavien ryhmien välillä. Tämä perustui myöhemmin illalla tehtyihin mittauksiin ja oletukseen siitä, että Equasym Retard -valmisteen tehokkuus vähenee hieman päivän loppua kohti verrattuna kahdesti vuorokaudessa annettavaan välittömästi vapautuvaan metyylyfenidaattiin. Ks. myös kohta 5.2. (Farmakokinetiikka) ja kohta 4.2 (Annostus ja antotapa).

Mekanismia, jolla Equasym Retard -valmisteen psyykkiset ja käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset ilmenevät lapsissa, ei tunneta täysin eikä ole ratkaisevaa näyttöä joka osoittaisi, miten nämä vaikutukset liittyvät keskushermoston tilaan. Sen oletetaan estävän noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun ja lisäävän näiden monoamiinien vapautumista hermosolujen soluvälitilaan. Equasym Retard on raseeminen seos, joka koostuu metyylyfenidaatin *d*- ja *l*-*threo*-enantiomeereista. *D*-enantiomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin *l*-enantiomeeri.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Equasym Retard:n vaikuttavan aineen vapautumisella on kaksivaiheinen profiili, jolloin plasman pitoisuuskäyrässä ilmenee aluksi terävästi suureneva pitoisuus samalla tavoin kuin metyylyfenidaattihydrokloridin välittömästi vapautuvien tablettien ottamisen jälkeen, ja toinen pitoisuuden suureneminen noin kolme tuntia myöhemmin, minkä jälkeen pitoisuus pienenee vähitellen.

Plasmassa huippupitoisuudet, noin 40 nmol/litra (11 ng/ml), saavutetaan keskimäärin 1 – 2 tunnin kuluttua 0,30 mg/kg:n annostelusta. Plasmassa huippupitoisuudet vaihtelevat potilaiden välillä kuitenkin huomattavasti.

Pitoisuuksien vaihteluväli 1,5 tunnin kuluttua annostelusta oli 3,2 – 13,3 ng/ml keskimääräisen pitoisuuden ollessa 7,7 ng/ml. Vapautumisen toinen vaihe aikaansai toisen huippupitoisuuden useimmilla potilailla 4,5 tunnin kuluttua annostelusta, jolloin havaittujen pitoisuuksien vaihteluväli oli 4,9 – 15,5 ng/ml ja keskimääräinen pitoisuus 8,2 ng/ml. Depot-muotoisen tabletin annostelu aamiaisen yhteydessä kahden välittömästi vapautuvan (aamiaisen ja lounaan yhteydessä otetun) tabletin sijasta saattaa alentaa metyyliifenidaatin ennen lounasta vallitsevaa alinta pitoisuutta ja lounaan jälkeen vallitsevaa huippupitoisuutta, ja plasmapitoisuudet saattavat olla alhaisemmat koulupäivän päättymisen jälkeen. Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että erilaisten farmakokineettisten ominaisuuksien johdosta joidenkin potilaiden käyttäytymismalli ja oireiden hallinta saattavat muuttua päivän kuluessa verrattuna hoitoon tavanomaisella välittömästi vapautuvalla metyyliifenidaatilla. Oireiden hallinta saattaa heikentyä erityisesti iltapäivän lopulla ja alkuillasta (ks. kohta 5.1 Farmakodynaamikka). Nämä erot on otettava huomioon potilaskohtaisia tarpeita arvioitaessa.

Kokonaisaltistus (AUC) sekä plasman huippupitoisuus ovat annosriippuvaisia.

### Ruoan vaikutus

Lääkkeen samanaikainen annostelu runsasrasvaisen ruoan kanssa hidastaa lääkkeen imeytymistä ( $T_{max}$ ) noin yhdellä tunnilla sekä lisää huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 30 % ja kokonaisaltistusta (AUC) noin 17 %.

### Rakeiden annostelu

Equasym Retard- kapselin sisältämien rakeiden  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ja AUC ovat samankaltaiset (bioekvivalentit) kuin avaamattoman kapselin. Equasym Retard voidaan sen vuoksi annostella joko avaamattomana kapselina tai kapseli voidaan avata ja sisältö niellä pureskelematta heti omenasoseen tai muun pehmeän ruoan päälle ripoteltuna.

### Ikä

Equasym Retardin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla lapsilla.

### Systeeminen hyötyosuus

Laajan ensikierron metabolian vuoksi lääkkeen systeeminen hyötyosuus on noin 30 % (11-51 %) annoksesta.

### Jakautuminen

Metyyliifenidaatti ja sen metaboliitit jakautuvat veressä plasmassa (57 %) ja erytrosyytteihin (43 %). Metyyliifenidaatin ja sen metaboliittien sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (10-33 %). Jakautumistilavuuden on laskettu olevan 13,1 litraa/kg.

### Eliminaatio

Metyyliifenidaatti eliminoituu plasmasta siten, että sen keskimääräinen puoliintumisaika on 2 tuntia, ja laskettu keskimääräinen systeeminen puhdistuma on 10 litraa/tunti/kg.

48-96 tunnin kuluessa annostellusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan 78-97 % ja ulosteisiin 1-3 %.

Pääosa annoksesta erittyy virtsaan 2-fenyyl-2-piperidyyli-etikkahappona (PPAA, 60-86 %).



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Karsinogeenisuus

Rotalla ja hiirellä tehdyissä elinkäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin pahanlaatuisten maksakasvaimien lisääntymistä vain uroshiirillä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Metylifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeutisten annosten pieninä kerrannaisina.

#### Raskaus, alkion/sikiön kehitys

Metyylifenidaattia ei pidetä teratogeenisena rotille ja kaniineille. Rotilla todettiin sikiötoksisuutta (eli koko poikueen menetyksiä) ja emotoksisuutta emolle haitallisilla annoksilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapseleiden sisältö

Sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys)  
Povidoni K29 – K32  
Opadry Clear YS-1-7006 (hypromelloosi, makrogoli 400 ja makrogoli 8000)  
Etyyliselluloosan vesidispersio  
Dibutyylisebasaatti

#### Kapselikuori

Gelatiini  
Titaanidioksidi (E171)  
vain 10 mg:n kapselit: indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172)  
vain 20 mg:n kapselit: indigokarmiini (E132)  
vain 30 mg:n kapselit: indigokarmiini (E132), punainen rautaoksidi (E172)  
vain 40 mg:n kapselit: keltainen rautaoksidi (E172)  
vain 50 mg:n kapselit: indigokarmiini (E132), punainen rautaoksidi (E172)

#### Valkoinen painoväri (vain 10, 20, 30 ja 50 mg:n kapselit)

Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Natriumhydroksidi  
Povidoni K16  
Titaanidioksidi (E171)

#### Musta painoväri

Shellakka 45 % (20 % esteröity) etanolissa  
Propyleeniglykoli  
Ammoniumhydroksidi 28 %  
Musta rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas tai läpinäkymätön PVC/Aclar -läpipainopakkaus, jossa on alumiinifoliotausta ja vinyylipäällyste.

#### Pakkauskoot 10 mg, 20 mg, 30 mg

10 kovaa depotkapselia  
28 kovaa depotkapselia  
30 kovaa depotkapselia  
60 kovaa depotkapselia  
100 kovaa depotkapselia (vain 10 mg:n ja 20 mg:n kapselit)

#### Pakkauskoot 40 mg, 50 mg, 60 mg

28 kovaa depotkapselia  
30 kovaa depotkapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irlanti

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Equasym Retard 10 mg: 19257  
Equasym Retard 20 mg: 19258  
Equasym Retard 30 mg: 19259  
Equasym Retard 40 mg: 30420  
Equasym Retard 50 mg: 30421  
Equasym Retard 60 mg: 30422

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 joulukuu 2005 / 22 maaliskuu 2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11 helmikuu 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.01.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Equasym Retard 10 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda.

Equasym Retard 20 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda.

Equasym Retard 30 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda.

Equasym Retard 40 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda.

Equasym Retard 50 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda.

Equasym Retard 60 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 10 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 8,65 mg metylfenidat.

En kapsel innehåller 20 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 17,30 mg metylfenidat.

En kapsel innehåller 30 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 25,94 mg metylfenidat.

En kapsel innehåller 40 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 34,59 mg metylfenidat.

En kapsel innehåller 50 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 43,24 mg metylfenidat.

En kapsel innehåller 60 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 51,89 mg metylfenidat.

#### Hjälpämne med känd effekt

Equasym Retard 10 mg: 45 mg sackaros/kapsel.

Equasym Retard 20 mg: 90 mg sackaros/kapsel.

Equasym Retard 30 mg: 135 mg sackaros/kapsel.

Equasym Retard 40 mg: 180 mg sackaros/kapsel.

Equasym Retard 50 mg: 225 mg sackaros/kapsel.

Equasym Retard 60 mg: 270 mg sackaros/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård.

Equasym Retard 10 mg kapsel: Kapseln har en mörkgrön ogenomskinlig hätta märkt med "S544" i vitt och en vit ogenomskinlig kropp märkt med "10mg" i svart.

Equasym Retard 20 mg kapsel: Kapseln har en blå ogenomskinlig hätta märkt med "S544" i vitt och en vit ogenomskinlig kropp märkt med "20mg" i svart.

Equasym Retard 30 mg kapsel: Kapseln har en rödbrun ogenomskinlig hätta märkt med "S544" i vitt och en vit ogenomskinlig kropp märkt med "30mg" i svart.

Equasym Retard 40 mg kapsel: Kapseln har en gulvit ogenomskinlig överdel märkt med "S544" i svart och en vit ogenomskinlig underdel märkt med "40 mg" i svart.

Equasym Retard 50 mg kapsel: Kapseln har en lila ogenomskinlig överdel märkt med "S544" i vitt och en vit ogenomskinlig underdel märkt med "50 mg" i svart.

Equasym Retard 60 mg kapsel: Kapseln har en vit ogenomskinlig överdel märkt med ”S544” i svart och en vit ogenomskinlig underdel märkt med ”60 mg” i svart.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Metylfenidat är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för aktivitets- och uppmärksamhetsstörning (ADHD) hos barn från 6 år, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga. Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn. Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM-IV eller riktlinjerna i ICD-10 och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes av kort uppmärksamhetsperiod, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, obetydliga neurologiska tecken och onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till barnets ålder.

Välvald utbildningsplacering är väsentlig, och psykosocialt ingripande är i allmänhet nödvändigt. Där enbart stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga måste beslutet att använda stimulantia grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgraden hos barnets symtom. Användning av metylfenidat ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt forskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Equasym Retard består av en komponent med omedelbar frisättning (30 % av dosen) och en komponent med modifierad frisättning (70 % av dosen). Följaktligen ger Equasym Retard 10 mg en dos på 3 mg med omedelbar frisättning och en dos på 7 mg med modifierad frisättning. Komponenten med modifierad frisättning är konstruerad för att ge behandlingseffekt under eftermiddagen utan behov av en dos mitt på dagen. Den är konstruerad för att ge terapeutiska plasmanivåer under cirka 8 timmar, vilket motsvarar skoldagen snarare än hela dagen (se avsnitt 5.2 “Farmakokinetiska egenskaper”). Till exempel kan Equasym Retard 20 mg vara avsedd för att ersätta 10 mg vid frukost och 10 mg vid lunch av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning.

Pediatrik population (Barn ( $\geq 6$  år) och ungdomar)

**Behandlingen ska påbörjas under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.**

*Undersökningar före behandling*

Före forskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska

dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Fortgående monitorering*

Tillväxt, psykisk status och kardiovaskulär status ska monitoreras kontinuerligt (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad;
- Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram;
- Utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar ska monitoreras vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök.

Patienterna ska monitoreras beträffande risk för avsteg från dos, felanvändning och missbruk av metylfenidat.

#### *Dostitrering*

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Detta görs vanligen med metylfenidat med omedelbar frisättning fördelat på flera doser. Den rekommenderade startdosen är 5 mg en eller två gånger dagligen (till exempel vid frukost och lunch). Den dagliga dosen ökas vid behov med 5-10 mg en gång per vecka i enlighet med tolerabilitet och effekt. Equasym Retard 10 mg en gång dagligen kan användas från starten av behandlingen istället för 5 mg två gånger dagligen av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning i de fall då läkaren anser att dosering två gånger dagligen är lämplig och administrering två gånger dagligen är opraktisk.

Maximal dygndos av metylfenidathydroklorid är 60 mg.

Eventuellt kan det finnas andra styrkor av detta läkemedel och andra metylfenidat-innehållande preparat.

Patienter som redan använder metylfenidat: Patienter som använder metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning kan övergå till samma dagliga milligram dos av Equasym Retard.

Equasym Retard bör inte tas alltför sent på morgonen eftersom det kan orsaka sömnstörningar. Om effekten av läkemedlet avtar alltför tidigt under den sena eftermiddagen eller kvällen kan beteendestörningar och/eller oförmåga att somna återkomma. En liten dos av metylfenidathydroklorid som tablett med omedelbar frisättning sent under dagen kan lösa detta problem. I så fall kan man överväga om adekvat symptomkontroll kan uppnås med en regim där metylfenidat med omedelbar frisättning ges två gånger dagligen. För- och nackdelarna med en liten kvälldos av metylfenidat med omedelbar frisättning jämfört med insomningsstörningar bör övervägas.

Behandling med Equasym Retard bör inte fortsätta om ytterligare en sen dos av metylfenidat med omedelbar frisättning behövs, såvida det inte är känt att en samma extra dos också krävdes vid den vanliga behandlingsregimen med metylfenidat med omedelbar frisättning två gånger dagligen vid frukost och lunch. Den behandlingsregim som ger tillfredsställande symptomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör eftersträvas.

Equasym Retard ska ges på morgonen före frukost.

Kapslarna kan sväljas hela med hjälp av vätska. Alternativt kan kapseln öppnas och innehållet strös på en liten mängd (matsked) äppelmos och ges omedelbart. Det får inte sparas för senare bruk. Vätska, till exempel vatten, bör drickas efter intag om läkemedlet ströts på äppelmos. Kapslarna och kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas.

### Långtidsbehandling (mer än 12 månader) hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten. Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till barn och ungdomar med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av barnets tillstånd (företrädesvis under skollov). Förbättring kan bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

### Dosminskning och utsättning

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder ska doseringen minskas eller sättas ut.

### Vuxna

Metylfenidat är inte godkänt för användning vid ADHD hos vuxna. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

### Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

### Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

## **4.3 Kontraindikationer**

Equasym Retard är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), samt inom minst 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyroidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning.
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och channelopathy (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler).
- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbingar inklusive vaskulit eller stroke.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till barnets ålder.

##### Långtidsbehandling (mer än 12 månader) hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar. Psykiska störningar som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller röst-tics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragenhet eller uttalad perseveration.

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till barn och ungdomar med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av barnets tillstånd (företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

##### Vuxna

Metylfenidat är inte godkänt för användning hos vuxna med ADHD. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

##### Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

##### Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

##### Kardiovaskulär status

För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign arytm) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvaro av hjärtsjukdom. Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom. Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under metylfenidatbehandling ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning av specialist.

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen upplever förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är inte känd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier. Försiktighet är indicerat vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens. Se avsnitt 4.3 för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerade.



Kardiovaskulär status ska noggrant övervakas. Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad.

Användning av metylfenidat är kontraindicerat vid vissa existerande kardiovaskulära sjukdomar såvida inte råd har erhållits av specialist i hjärtsjukdomar hos barn (se avsnitt 4.3).

#### *Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem*

Plötslig död har rapporterats i samband med användning av CNS-stimulerande medel vid normala doser hos barn, varav somliga hade kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, rekommenderas inte stimulantia till barn eller ungdomar med kända kardiella strukturavvikelse, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar eller andra allvarliga hjärtproblem, vilka kan göra dem extra sårbara för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulerande läkemedel.

#### *Felanvändning och kardiovaskulära händelser*

Felanvändning av CNS-stimulerande medel kan ha samband med plötslig död och andra allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

#### Cerebrovaskulära rubbningar

Se avsnitt 4.3 beträffande cerebrovaskulära tillstånd där behandling med metylfenidat är kontraindicerat. Patienter med ytterligare riskfaktorer (såsom kardiovaskulär sjukdom i anamnesen, samtidig behandling med läkemedel som höjer blodtrycket) bör bedömas vid varje besök med avseende på neurologiska tecken och symtom efter påbörjad behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulit verkar vara en mycket sällsynt idiosynkratisk reaktion på exponering för metylfenidat. Det finns få bevis för att högriskpatienter kan identifieras och symtomdebuten kan vara den första indikationen på ett underliggande kliniskt problem. Tidig diagnos baserad på hög misstanke kan möjliggöra omedelbar utsättning av metylfenidat och tidig behandling. Diagnosen bör därför övervägas hos varje patient som utvecklar nya neurologiska symtom som överensstämmer med cerebral ischemi under metylfenidatterapi. Dessa symtom kan inkludera svår huvudvärk, känslobortfall, svaghet, paralyt och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

Behandling med metylfenidat är inte kontraindicerat hos patienter med hemiplegisk cerebral pares.

#### Psykiska störningar

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

Utveckling eller förvärring av psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering, därefter minst var 6:e månad och vid varje besök; utsättning av behandlingen kan vara lämpligt.

#### *Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom*

Metylfenidat kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

#### *Uppträdande av nya psykotiska eller maniska symtom*

Behandlingsutlösta psykotiska symtom (syn-/känsl-/hörselhallucinationer och vanföreställningar) eller mani hos barn eller ungdomar utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av metylfenidat vid normala doser. Om maniska eller psykotiska symtom uppträder bör metylfenidat övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämpligt.

### *Aggressivt eller fientligt beteende*

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppträdande eller förvärring av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök. Läkaren bör utvärdera behovet av justering av behandlingen hos patienter som uppvisar beteendeförändring och bör tänka på att titrering uppåt eller nedåt kan vara lämplig. Avbrytande av behandlingen kan beaktas.

### *Självordstendens*

Patienter som utvecklar självmordstankar eller självmordsbeteende under behandling av ADHD bör omedelbart bedömas av sin läkare. Förvärring av en underliggande psykisk åkomma samt ett möjligt orsakssamband med metylfenidatbehandling bör tas i beaktande. Behandling av en underliggande psykisk åkomma kan vara nödvändig och eventuellt utsättande av metylfenidat bör övervägas.

### *Tics*

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärring av motoriska och verbala tics. Förvärring av Tourettes syndrom har också rapporterats. Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom hos barn bör föregå användning av metylfenidat. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av tics under behandlingen med metylfenidat. Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.

### *Ångest, agitation eller spänningar*

Metylfenidat förknippas med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänningar. Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska kontrolleras regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.

### *Bipolära sjukdomar*

Särskild försiktighet bör iaktas vid användning av metylfenidat för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom (inklusive obehandlad bipolär sjukdom typ I eller andra bipolära sjukdomar) på grund av möjligt påskyndande av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med metylfenidat bör patienter med samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av självmord, bipolär sjukdom och depression. Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas med avseende på symtom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.

### Tillväxt

Måttligt nedsatt viktökning och fördröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat.

Effekterna av metylfenidat på slutlig längd och vikt är ännu okända och studeras för närvarande.

Tillväxten ska kontrolleras under behandling med metylfenidat; längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram. För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas.

## Epileptiska anfall

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Metylfenidat kan sänka krampröskeln hos patienter med epileptiska anfall i anamnesen, hos patienter med tidigare EEG-avvikelse utan epileptiska anfall samt, i sällsynta fall, hos patienter utan epileptiska anfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelse. Vid ökning av anfallsfrekvensen eller om anfall uppträder för första gången ska metylfenidat sättas ut.

## Priapism

Långvariga och smärtsamma erektioner har rapporterats vid användning av metylfenidatprodukter, främst i samband med ändring av behandlingsregimen för metylfenidat. Patienter som får onormalt långvariga eller frekventa och smärtsamma erektioner ska söka vård omedelbart.

## Missbruk, felanvändning och avvikande användning

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på risk för avvikande användning, felanvändning eller missbruk av metylfenidat.

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med känt drog- eller alkoholberoende på grund av risken för missbruk, felanvändning eller avvikande användning.

Kroniskt missbruk av metylfenidat kan leda till påtaglig toleransutveckling och psykologiskt beroende med varierande grader av onormalt beteende. Verkliga psykotiska episoder kan uppträda, särskilt vid parenteralt missbruk.

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotsyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska allas tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD. Försiktighet ska iaktas hos emotionellt labila patienter såsom de med tidigare drog- eller alkoholberoende, eftersom sådana patienter kan öka dosen på eget initiativ.

För vissa patienter med hög risk för missbruk kan metylfenidat eller andra stimulantia vara olämpliga och behandling med icke-stimulantia ska övervägas.

## Utsättning av behandling

Noggrann övervakning krävs när läkemedlet sätts ut eftersom detta kan demaskera depression eller kronisk överaktivitet. Vissa patienter kan kräva långvarig uppföljning.

Noggrann övervakning krävs vid utsättning vid missbruk eftersom allvarlig depression kan uppträda.

## Trötthet

Metylfenidat ska inte användas för prevention eller behandling av normala trötthetstillstånd.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sockaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration.

### Undersökningar

Detta läkemedel innehåller metylfenidat vilket kan inducera ett falskt positivt laboratorievärde för amfetamin, speciellt med immunanalystest.

### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Erfarenhet av behandling med metylfenidat hos patienter med njur- eller leverinsufficiens saknas.

### Hematologiska effecter

Säkerheten vid långtidsbehandling med metylfenidat är inte fullständigt känd. Vid leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andra avvikelser, inklusive de som tyder på allvarliga njur- eller leverproblem, ska utsättning av läkemedlet övervägas.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetiska interaktioner

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet iakttagas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster.

Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och l-enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av kumarin-antikoagulantia, antikonvulsiva läkemedel (t ex fenobarbital, fenytoin, primidon) och vissa antidepressiva läkemedel (tricykliska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare). När behandling med metylfenidat påbörjas eller avslutas kan det bli nödvändigt att justera dosen för dessa läkemedel som redan tas och övervaka plasmakoncentrationer (respektive koagulationstider för kumarin).

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Läkemedel mot hypertoni*

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

#### *Blodtryckshöjande läkemedel*

Försiktighet tillrådes för patienter behandlade med metylfenidat tillsammans med annat läkemedel som också kan höja blodtrycket (se även avsnitten om kardiovaskulära och cerebrovaskulära tillstånd i avsnitt 4.4).

På grund av risken för hypertonisk kris är metylfenidat kontraindicerat hos patienter som behandlas med icke-selektiv, irreversibel MAO-hämmare (pågående behandling eller behandling under de senaste 14 dagarna) (se avsnitt 4.3).

## *Alkohol*

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

## *Halogenerade anestesimedel*

Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket under operationen. Om operation är planerad ska metylfenidat inte användas på operationsdagen.

## *Centralt verkande alfa-2-agonister (t ex klonidin)*

Allvarliga biverkningar inklusive plötslig död har rapporterats vid samtidig användning av klonidin. Säkerheten vid användning av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

## *Dopaminerga läkemedel*

Försiktighet rekommenderas vid administrering av metylfenidat tillsammans med dopaminerga läkemedel, inklusive antipsykotika. På grund av att en dominerande verkan av metylfenidat är ökning av extracellulära dopaminnivåer kan metylfenidat vara förbundet med farmakodynamiska interaktioner när det ges tillsammans med direkta och indirekta dopaminagonister (inklusive DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Data från en kohortstudie med totalt cirka 3 400 graviditeter som exponerats under den första trimestern tyder dock inte på en ökad risk för missbildningar totalt sett. En liten ökning påvisades av hjärtmissbildningar (poolad justerad relativ risk, 1,3; 95 % CI, 1,0–1,6) motsvarande tre ytterligare spädbarn med medfödda hjärtmissbildningar per 1 000 kvinnor som fått metylfenidat under graviditetens första trimester, jämfört med icke-exponerade graviditeter.

Fall av neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, specifikt fetal takykardi och andnöd har rapporterats i spontana fallrapporter.

Djurstudier har endast get bevis för reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för modern (se avsnitt 5.3).

Metylfenidat rekommenderas inte under graviditet om inte ett kliniskt beslut tas att senareläggning av behandlingen kan utgöra en större risk för graviditeten.

### Amning

Metylfenidat har påvisats i bröstmjolk hos en kvinna som behandlats med metylfenidat.

Ett fall av ospecificerad viktnedgång under exponeringsperioden har rapporterats hos ett spädbarn, som dock hämtade sig och gick upp i vikt när modern avbröt behandlingen med metylfenidat. En risk kan inte uteslutas för barn som ammas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med metylfenidat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive akkommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Det har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör varnas för dessa eventuella effekter och, om de påverkas, rådas att undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier och i spontanrapporter efter godkännandet för försäljning av Equasym Retard samt de som har rapporterats med andra formuleringar av metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Equasym Retard och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Frekvensuppskattning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Systemorganklass  | Biverkning  |
|---|---|
| <b>Infektioner och infestationer</b>  |   |
| Vanliga:  | nasofaryngit  |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>  |   |
| Mycket sällsynta:<br>Ingen känd frekvens:   | anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura<br>pansytopeni   |
| <b>Immunsystemet</b>  |   |
| Mindre vanliga:   | överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus, utslag och plötsligt uppkomna utslag  |
| <b>Metabolism och nutrition *</b>   |   |
| Vanliga:  | anorexi, minskad aptit, måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt under långvarig användning hos barn *  |
| <b>Psyksiska störningar *</b>   |   |
| Mycket vanliga:<br>Vanliga:<br><br>Mindre vanliga:<br><br>Sällsynta:<br>Mycket sällsynta:<br><br>Ingen känd frekvens: | sömlöshet, nervositet<br>anorexi, affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest*, depression*, irritabilitet, onormalt beteende, bruxism**<br>psykotiska tillstånd*, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, ilska, självmordstankar*, humörförändring, humörsvängningar, rastlöshet, gråtmildhet, tics*, förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, spänd vaksamhet, sömnstörningar<br>mani*, desorientering, libidostörningar<br>självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnesstämning*, onormala tankar, apati, repetitiva beteenden, överfokusering<br>vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirringstillstånd, beroende, logorré |
|   | Fall av missbruk och beroende har rapporterats oftare med formuleringar med omedelbar frisättning (ingen känd frekvens)   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>   |   |
| Hyvin yleinen:<br>Vanliga:<br>Mindre vanliga:<br>Mycket sällsynta:  | huvudvärk<br>yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens sedation, tremor<br>konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom, malignt neuroleptikasyndrom (NMS);<br>Rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick  |

|  |   |
|--|---|
| Ingen känd frekvens:   | patienterna även andra läkemedel, metylfenidats roll är därför oklar)<br>cerebrovaskulära störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän, stamning |
| <b>Ögon</b>  |   |
| Mindre vanliga:  | diplopi, dimsyn   |
| Mycket sällsynta:  | svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar   |
| <b>Hjärtat</b>   |   |
| Vanliga:   | arytmi, takykardi, hjärtklappning   |
| Mindre vanliga:  | bröstmärta  |
| Sällsynta:   | angina pectoris   |
| Mycket sällsynta:  | hjärtstillestånd, hjärtinfarkt  |
| Ingen känd frekvens:   | supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier   |
| <b>Blodkär*</b>  |   |
| Vanliga:   | hypertoni   |
| Mycket sällsynta:  | cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla, Raynauds fenomen  |
| Ingen känd frekvens:   | kontusion   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>                     |   |
| Vanliga:   | hosta, smärta i svalg/strupe  |
| Mindre vanliga:  | dyspné  |
| Ingen känd frekvens:   | epistaxis   |
| <b>Magtarmkanalen</b>  |   |
| Vanliga:   | buksmärta, diarré, illamående, magbesvär och kräkningar, muntorrhet   |
| Mindre vanliga:  | förstoppning  |
| <b>Lever och gallvägar</b>   |   |
| Mindre vanliga:  | ökning av leverenzymmer   |
| Mycket sällsynta:  | onormal leverfunktion inklusive leverkoma   |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |   |
| Vanliga:   | alopeci, klåda, utslag, urtikaria   |
| Mindre vanliga:  | angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd   |
| Sällsynta:   | hyperhidros, makulära utslag, erytem  |
| Mycket sällsynta:  | erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag   |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |   |
| Vanliga:   | artralgi  |
| Mindre vanliga:  | myalgi, muskelryckningar  |
| Mycket sällsynta:  | muskelkramper   |
| Ingen känd frekvens:   | trismus**   |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |   |
| Mindre vanliga:  | hematuri  |
| Ingen känd frekvens:   | inkontinens   |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |   |
| Sällsynta:   | gynekomasti   |
| Tuntematon:  | priapism, kraftig och förlängd erektion*, erektil dysfunktion   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |   |
| Vanliga:   | pyrexi, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn*  |
| Mindre vanliga:  | bröstmärta, trötthet  |
| Mycket sällsynta:  | plötslig kardiell död*  |
| Ingen känd frekvens:   | obehagskänsla i bröstet, hyperpyrexi  |

| <b>Undersökningar</b> |   |
|-----------------------|---|
| Vanliga:              | förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning*                           |
| Mindre vanliga:       | blåsljud på hjärtat*, ökning av leverenzymmer   |
| Mycket sällsynta:     | ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter |

\* Se avsnitt 4.4

\*\*Baserat på frekvensen som beräknats i ADHD-studier på vuxna (inga fall har rapporterats i pediatrika studier)

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat från läkemedelsformer med förlängd verkningsstid beaktas.

#### Tecken och symtom

Akut överdos, framförallt till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring, hallucinationer, delirium, psykos, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrexi, takykardi, hjärtklappning, hjärtarrytmier, hypertoni, mydriasis och torra slemhinnor.

#### Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat.

Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

Patienten måste skyddas från att skada sig själv och från externa stimuli som kan förvärra den redan befintliga överstimuleringen. Om tecknen och symtomen inte är alltför allvarliga och patienten är vid medvetande kan maginnehållet tömmas ut genom induktion av kräkningar eller magsköljning. Innan magsköljning genomförs ska eventuell agitation och kramper kontrolleras och luftvägarna skyddas. Andra åtgärder för att avgifta tarmarna innefattar administrering av aktivt kol och ett laxermedel. Vid allvarlig intoxication ska en noggrant titrerad dos av benzodiazepin ges innan magsköljning genomförs.

Intensivvård måste ges för att upprätthålla adekvat cirkulation och respiration. Avkylning av kroppen kan krävas vid hyperpyrexi.

Effekten av peritonealdialys eller extrakorporeal hemodialys vid överdosering av metylfenidat har inte fastställts.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, psykostimulantia och medel vid ADHD och nootropika, centralt verkande sympatometika, ATC-kod: N06BA04

#### Verkningsmekanism

Equasym Retard är ett mildt CNS-stimulerande medel med mer uttalade effekter på mentala än på motoriska aktiviteter. Verkningsmekanismen hos människa är inte helt känd men effekterna tros bero på kortikal stimulering och troligen på stimulering av det retikulära aktiveringssystemet.

I en pivotal studie fick 318 försökspersoner mellan 6 och 12 år minst en dos studieläkemedel av 327 randomiserade försökspersoner. Scores i IOWA Conner's rating, den primära effekt-endpointen som bedömdes av lärarna under skoldagen, visade följande resultat för per protokoll-populationen (279 patienter som behandlats i 21 dagar):

|  | Placebo<br>(N=39) <sup>a</sup> | Metylfenidat med<br>omedelbar frisättning<br>(N=120) <sup>b</sup> | Equasym Retard<br>(N=120) |
|--|--------------------------------|---|---------------------------|
| Medelvärde vid starten<br>(standard avvikelse, SD) | 6,0 (3,64)                     | 6,1 (3,74)  | 5,8 (3,59)                |
| Dag 21/Utträde                                     |                                |   |                           |
| LS-medelvärde<br>(standardfel, SE)                 | 7,7 (0,50)                     | 4,3 (0,29)  | 4,5 (0,29)                |
| 95 % CI  | 6,69; 8,66                     | 3,71; 4,84  | 3,98; 5,10                |
| Skillnad från placebo                              | -                              | -3,4  | -3,1                      |
| 95% CI för skillnaden                              | -                              | -4,53; -2,26  | -4,26; -2,00              |
| P-värde <sup>c</sup>                               | -                              | <0,001  | <0,001                    |
| Skillnad från MIR                                  | -                              | -   | -0,3                      |
| 97.5% lägre CI-gräns för<br>skillnaden             | -                              | -   | -1,06                     |

<sup>a</sup> N=38 vid dag 7; <sup>b</sup> N=118 vid dag 7; <sup>c</sup> Behandlingsgrupperna har jämförts genom att använda ANCOVA, med effekter för behandling och vid start som kovarianter

Till skillnad från dessa resultat för mätning av den primära effekten sågs skillnader mellan grupperna som fick Equasym Retard respektive metylfenidat med omedelbar frisättning för föräldrars IOWA Conner's sekundära effektvariabel. Detta baserades på bedömningar senare på kvällen vilket tyder på att det förekommer en viss förlust av effekt för Equasym Retard sent på dagen jämfört med metylfenidat med omedelbar frisättning som ges två gånger dagligen. Se också avsnitt 5.2 (Farmakokinetiska egenskaper) och 4.2 (Dosering och administreringsätt).

Den mekanism med vilken Equasym Retard utövar sin mentala effekt och effekt på beteendet är inte klart fastställt. Inte heller finns klara bevis för sambandet mellan dessa effekter och tillståndet hos det centrala nervsystemet. Det tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Equasym Retard är en racemisk blandning bestående av *d*- och *l*-*treo*-enantiomererna av metylfenidat. *D*-enantiomeren är mer farmakologiskt aktiv än *l*-enantiomeren.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Equasym Retard har en plasmaprofil som uppvisar två faser av frisättning av den aktiva substansen, med en skarp, initial, uppåtgående lutning som liknar den för metylfenidat-tabletter med omedelbar frisättning och en andra stigning cirka tre timmar senare som följs av en gradvis minskning.

Maximala plasmakoncentrationer på cirka 40 nmol/liter (11 ng/ml) uppnås i genomsnitt 1-2 timmar efter administrering av 0,30 mg/kg. De maximala plasmakoncentrationerna uppvisar dock betydande variabilitet mellan individer.

Koncentrationsintervallet efter 1,5 timmar var 3,2 till 13,3 ng/ml med ett medelvärde på 7,7 ng/ml. Den andra frisättningsfasen resulterade i en andra maximal koncentration hos de flesta patienter 4,5 timmar efter dosering, med observerade koncentrationer från 4,9 till 15,5 ng/ml och ett medelvärde på 8,2 ng/ml. Administrering av en beredning med förlängd frisättning till frukosten istället för två metylfenidattabletter med omedelbar frisättning (frukost och lunch) kan reducera dalen före lunch och toppen efter lunch av metylfenidat och plasmanivåerna kan vara lägre efter att skoldagen slutat. Data från kliniska prövningar tyder på att på grund av de olika farmakokinetiska egenskaperna kan beteenden och kontroll av symptom för vissa patienter förändras under dagen jämfört med en konventionell behandling med metylfenidat med omedelbar frisättning. Kontroll av symptom kan vara försämrade särskilt sent på eftermiddagen och tidig kväll (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper). Dessa skillnader bör beaktas vid bedömning av patientsspecifika behov.

Arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) är liksom de maximala plasmakoncentrationerna proportionella mot dosen.

### Effekter av mat

Intag tillsammans med mat med ett högt fettinnehåll försenar absorptionen ( $T_{max}$ ) med cirka en timme och ökar den maximala koncentrationen ( $C_{max}$ ) med cirka 30 % och mängden som absorberas (AUC) med cirka 17 %.

### Administrering genom att strö ut innehålle

$C_{max}$ ,  $T_{max}$  och AUC för innehållet i kapslarna om det strös ut är likt (bioekvivalent med) det för intakta kapslar. Equasym Retard kan därför administreras antingen som intakt kapsel eller genom att kapseln öppnas och innehållet sväljs, utan att tuggas, omedelbart efter det ströts på äpple eller annan liknande mjuk mat.

### Ålder

Farmakokinetiken för Equasym Retard har inte studerats hos barn yngre än 7 år.

### Systemisk tillgänglighet

På grund av hög första passage-metabolism är den systemiska tillgängligheten cirka 30 % (11-51 %) av dosen.

### Distribution

I blodet distribueras metylfenidat och dess metaboliter i plasman (57 %) och erytrocyterna (43 %). Metylfenidat och dess metaboliter har en låg bindning till plasmaproteiner (10-33 %). Den skenbara distributionen har beräknats till 13,1 liter/kg.

### Eliminering

Metylfenidat elimineras från plasma med en genomsnittlig halveringstid på 2 timmar och beräknat medelvärde av systemisk clearance är 10 liter/timme/kg.

Inom 48-96 timmar utsöndras 78-97 % av den administrerade dosen i urinen och 1-3 % i faeces i form av metaboliter.

Huvuddelen av dosen utsöndras i urinen som 2-fenyl-2-piperidylättiksyra (PPAA, 60-86 %).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudier under hela levnadstiden på mus och råtta noterades ett ökat antal maligna levertumörer endast på hanmöss. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd.

Metylfenidat påverkade inte reproduktionsförmåga eller fertilitet vid låga multipler av klinisk dos.

#### Graviditet - embryo/foster-utveckling

Metylfenidat anses inte vara teratogent hos råtta och kanin. Fostertoxicitet (det vill säga total kullförlust) och maternell toxicitet noterades hos råttor vid doser som var toxiska för modern.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselinnehåll

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)  
Povidon K29 – K32  
Opadry Clear YS-1-7006 (hypromellos, macrogol 400 och macrogol 8000)  
Etylcellulosa-vattendispersion  
Dibutylsebakat

#### Kapselhölje

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
endast 10 mg kapslar: indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172)  
endast 20 mg kapslar: indigokarmin (E132)  
endast 30 mg kapslar: indigokarmin (E132), röd järnoxid (E172)  
endast 40 mg kapslar: gul järnoxid (E172)  
endast 50 mg kapslar: indigokarmin (E132), röd järnoxid (E172)

Vit tryckfärg (endast 10, 20, 30 och 50 mg kapslar)

Shellack  
Propylenglykol  
Natriumhydroxid  
Povidon K16  
Titandioxid (E171)

#### Svart tryckfärg

Shellack 45 % (20 % förestrad) i etanol  
Propylenglykol  
Ammoniumhydroxid 28 %  
Svart järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klar eller ogenomskinlig PVC/Aclaral-bliester med aluminiumfoliebaksida och vinylbeläggning.

#### Förpackningsstorlekar för 10mg, 20 mg, 30 mg

- 10 kapslar med modifierad frisättning, hårda
- 28 kapslar med modifierad frisättning, hårda
- 30 kapslar med modifierad frisättning, hårda
- 60 kapslar med modifierad frisättning, hårda
- 100 kapslar med modifierad frisättning, hårda (gäller endast 10 mg och 20 mg kapslar)

#### Förpackningsstorlekar för 40 mg, 50 mg, 60 mg

- 28 kapslar med modifierad frisättning, hårda
- 30 kapslar med modifierad frisättning, hårda

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Equasym Retard 10 mg: 19257  
Equasym Retard 20 mg: 19258  
Equasym Retard 30 mg: 19259  
Equasym Retard 40 mg: 30420  
Equasym Retard 50 mg: 30421  
Equasym Retard 60 mg: 30422

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 december 2005 / 22 mars 2013  
Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.01.2024