

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 depotkapseli sisältää 10 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 8,65 mg metyyliifenidaattia.

Yksi depotkapseli sisältää 20 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 17,30 mg metyyliifenidaattia.

Yksi depotkapseli sisältää 30 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 25,94 mg metyyliifenidaattia

Yksi depotkapseli sisältää 40 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 34,59 mg metyyliifenidaattia.

Yksi depotkapseli sisältää 50 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 43,24 mg metyyliifenidaattia.

Yksi depotkapseli sisältää 60 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, joka vastaa 51,89 mg metyyliifenidaattia.

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 käytöshäiriöitä 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 (≥ 6 -vuotiaat) ja nuoret:

Hoito pitää aloittaa lasten ja nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen 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 kasvukäyrästäolle 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 käyrästäolle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein.
- Pituus, paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästäöön.
- 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 metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

Annoksen suurentaminen

Annostitus on tehtävä varovaisesti, kun metyyliifenidaatti hoito aloitetaan. Annostitus 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 metyyliifenidaattihydrokloridi 5 mg:n annoksen sijasta hoidon alusta alkaen, jos hoitava lääkäri arvioi, että annostelu kerran vuorokaudessa on asianmukaista heti alussa ja että kahdesti vuorokaudessa annettava hoito on epäkäytännöllistä.

Metyyliifenidaattihydrokloridin suurin vuorokausiannos on 60 mg.

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

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyyliifenidaattia: Potilaat, joiden tavanomainen hoitomuoto on välittömästi vapautuva metyyliifenidaattihydrokloridi, 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 metyyliifenidaattihydrokloridia myöhemmin päivällä otettuna saattaa auttaa tämän ongelman ratkaisussa. Siinä tapauksessa voitaisiin ajatella, että oireiden riittävä hallinta voidaan saavuttaa kahdesti vuorokaudessa otettavalla välittömästi vapautuvalla metyyliifenidaattivalmisteella.

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. Tämä ei kuitenkaan koske tilanteita, joissa 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. Hoito 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. Metyyliifenidaattihoitoa 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.
- Potilaalla on glaukooma.
- Potilaalla on feokromosytooma.
- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta epäselektiivisen irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpaine kriisi (ks. kohta 4.5).
- Potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.
- Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsemurhataipumus, 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, rasisurintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Jos potilaalla on ennestään aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet 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. Hoito 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, aloittekyvyttömyys, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveraatio).

Jos lääkäri päättää jatkaa metyylyfenidaatin 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 metyylyfenidaattihoidon 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 metyyliifenidaattihoitoa 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 metyyliifenidaattihoito on vasta-aiheista.

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

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

Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänviat 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 metyyliifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyyliifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärisä käynnillä.

Aivoverisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä kun potilas altistuu metyyliifenidaatille. 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 metyyliifenidaattihoidon nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyyliifenidaattihoidon aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön, puheen, kielen tai muistin heikentyminen.

Metyyliifenidaattihoito 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, metyyliifenidaattia 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 metyyliifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia oireita (näkö/maku/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 metyyliifenidaattiin 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 metyyliifenidaattihoitoon 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 metyyliifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyyliifenidaattihoitoon 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 metyyliifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyliifenidaattihoitoon 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 metyyliifenidaattilääkityksen 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 kaksisuuntainen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyyppi I kaksisuuntainen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyyliifenidaattihoitoon 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 Psyykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.

Kasvu

Lapsilla on metyyliifenidaatin pitkäaikaiskäytön 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 metyyliifenidaattihoidon 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 tilapäisesti keskeyttämään.

Kouristuskohtaukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyliifenidaattia epilepsiaa sairastaville. Metyyliifenidaatti 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, metyyliifenidaatin käyttö on lopetettava.

Priapismi

Pitkään kestäviä ja kivuliaita erektioita on ilmoitettu metyyliifenidaattivalmisteiden käytössä, liittyen pääasiassa metyyliifenidaattihoito-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 metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen, virheellisen ja väärinkäytön riskin varalta.

Metyyliifenidaattia 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 häiriön hoitovaihtoehtoja. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääk- 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-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Metyylifenidaattilääkemuodon 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 laboratorionkokeissa ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Hematologiset vaikutukset

Metyylifenidaatin turvallisuutta pitkäaikaiskäytössä 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 metyyliifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyliifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkkeiden terapeuttinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyyliifenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n induosorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyyliifenidaatin farmakokinetiikkaan. Käänteisesti metyyliifenidaatin 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 metyyliifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyyliifenidaattihoito 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 metyyliifenidaattia muiden myös verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohdat joissa kerrotaan kardiovaskulaarisista ja aivoverenkiertohäiriöistä kohdassa 4.4).

Mahdollisen verenpainekriisin vaaran vuoksi metyyliifenidaatin 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 metyyliifenidaatin, 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, metyyliifenidaattihoito pitäisi keskeyttää toimenpidepäiväksi.

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

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

Dopaminergiset lääkkeet

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyyliifenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkkeiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa. Koska metyyliifenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyyliifenidaatin 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 synnynnäisten 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 synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyyliifenidaattia 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).

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

Imetys

Metyyliifenidaattia on löydetty metyyliifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

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

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyyliifenidaattihoito tai pidäytyä metyyliifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koituva hyöty lapselle ja lääkehoidosta koituva hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metyyliifenidaatti 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 metyyliifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Equasym Retard valmisteella ilmoitettujen ja metyyliifenidaattivalmisteilla 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä/ Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	
Yleinen:	nasofaryngiitti
Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen:	anemia, leukopenia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura
Tuntematon:	pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	yliherkkyysoireet kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelit, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus*	
Yleinen:	Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hieman heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla*
Psyykkiset häiriöt*	
Hyvin yleinen:	unettomuus, hermostuneisuus
Yleinen:	anoreksia, tunteiden latistuminen, aggressio*, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, poikkeava käytös, bruksismi**
Melko harvinainen:	psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö ja tuntohäiriöt*, vihaisuus, itsemurha-ajatukset*, mielialan muutos, mielialan vaihtelut, levottomuus, itkuisuus, nykimisoireet*, nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, liikavalppaus, unihäiriö
Harvinainen:	mania*, desorientaatio, sukuvietin häiriö
Hyvin harvinainen:	Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen
Tuntematon:	harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, riippuvuus, poikkeavan runsas puheentuotto; väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkeainetta vapauttavilla lääkeumuodoilla
Hermosto	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus
Melko harvinainen:	sedaatio, vapina
Hyvin harvinainen:	kouristukset, koreoatoidiset liikkeet, aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä(NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyliifenidaatin vaikutus on epäselvä).
Tuntematon:	aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivovaltimotulehdus,

aivovaltimotukos), Grand mal -kouristukset *, migreeni, dysfemia

Silmät

Melko harvinainen:

kahtena näkeminen, näön hämärtyminen

Hyvin harvinainen:

akkomodaatiovaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö

Sydän*

Yleinen:

rytmihäiriö, takykardia, sydämentykytys

Melko harvinainen:

rintakipu

Harvinainen:

rasitusrintakipu

Hyvin harvinainen:

sydänpysähdys, sydäninfarkti

Tuntematon:

supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit

Verisuonisto*

Yleinen:

kohonnut verenpaine

Hyvin harvinainen:

aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, raajojen kylmyys, Raynaud'n oireyhtymä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen:

yskä, nielun ja kurkunpään kipu

Melko harvinainen:

hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen:

vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, mahavaivat ja oksentelu, suun kuivuminen

Melko harvinainen:

ummetus

Maksa ja sappi

Melko harvinainen:

maksaentsyymiarvojen nousu

Hyvin harvinainen:

poikkeava maksan toiminta, kuten maksakooma

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen:

hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma

Melko harvinainen:

angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet

Harvinainen:

liikahikoilu, makulaarinen ihottuma, eryteema erythema

Hyvin harvinainen:

erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:

nivelkipu

Melko harvinainen:

lihaskipu, lihasnykäykset

Hyvin harvinainen:

lihaskrampit

Tuntematon:

leukalukko**

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen:

verivirtsaisuus

Tuntematon:

virtsainkontinenssi

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen:

gynekomastia

Tuntematon:

priapismi, lisääntynyt ja pitkään kestävä erektio*, erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:

kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla*

Melko harvinainen:

rintakipu, väsymys

Hyvin harvinainen:

äkillinen sydänkuolema*

Tuntematon:

rintakehän vaivat, erittäin korkea kuume

Tutkimukset

Yleinen:	verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku*
Melko harvinainen:	sydämen sivuääni*, maksaentsyymiarvojen nousu
Hyvin harvinainen:	suurentunut alkaliinifosfataasiarvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihäntäleiden 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Metyylifenidaatin pitkäkestoinen vapautuminen depot-tyyppisistä lääkevalmisteista 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 ärsykkeiltä, 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 aktiivihieiltä 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 metyyliifenidaatin 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:

	Lumelääke (N=39)^a	Välittömästi vapautuva metyylifenidaatti (N=120)^b	Equasym Retard (N=120)
Keskimääräinen lähtöarvo (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 nähdän	-	-4,53, -2,26	-4,26, -2,00
P-arvo ^c	-	<0,001	<0,001
Poikkeama välittömästi vapautuvasta metyylifenidaatista	-	-	-0,3
Poikkeaman alarajan 97,5 % CI	-	-	-1,06

^a N=38 päivänä 7; ^b N=118 päivänä 7; ^c 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 metyyliifenidaattihiydrokloridin välittömästi vapautuvien tablettien ottamisen jälkeen, ja toinen pitoisuuden suureneneminen 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 Farmakokinetiikka). 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

Metyylifenidaatti 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-piperidyli-etikkahappona (PPAA, 60-86 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

Metylifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten 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:

Sakkarooosi

Maissitärkkelys

Povidoni K29 – K32

Opadry 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 Kestoaika

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

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
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 myöntämispäivämäärä: 19 joulukuu 2005 /22 maaliskuu 2013
Uudistamispäivämäärä: 10 helmikuu 2010/11 helmikuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2020