

Methylphenidat Actavis

Versio 2.0

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD) on kehityshäiriö, johon liittyy tarkkaamattomuutta ja keskittymiskyvyn puutetta hyperaktiivisuudella tai ilman. Isossa-Britanniassa esiintyvyys on raporttien mukaan alle 1 %. Muut tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että ADHD:n esiintyvyys maailmanlaajuisesti on 8 - 12 %:n luokkaa. Lasten kohdalla ADHD on 3 -5 kertaa yleisempää pojilla kuin tytöillä.

ADHD on kehityshäiriö, joka edellyttää oireiden alkamista alle 7-vuotiaana. Lapsuuden jälkeen oireet voivat jatkua nuoruus- ja aikuisikään asti tai ne voivat heikentyä ja jopa kadota. Kunkin ryhmän prosentiosuutta ei ole määritelty kattavasti, mutta arviolta vähintään 15 - 20 % ADHD-lapsista kantaa diagnoosia aikuisikään asti. Jopa 65 %:lla näistä lapsista on ADHD tai joitakin sen oireita aikuisina.¹

VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Vuonna 2001 suoritetussa meta-analysissä oli mukana 62 tutkimusta ja yhteensä 2897 osanottajaa (lapsia ja nuoria), joilla oli diagnosoitu tarkkaavaisuushäiriö. Tulos kertoi metyyliifenidaatin merkittävästä vaikutuksesta. Näitä näennäisen myönteisiä tuloksia kuitenkin himmentää löydösten taso.

Aikuisten ADHD:n osalta analysoitiin 12 tutkimusta (2496 henkilöä). Metyyliifenidaatti oli tehokkaampi kuin lumelääke ADHD-oireiden vakavuuden lieventämisessä. Tämä löydös koski kaikkia tutkittuja metyyliifenidaattimuotoja. Haittavaikutuksia lääkkeen lopettamisen yhteydessä esiintyi enemmän metyyliifenidaatin kuin lumelääkkeen kohdalla.²

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

SmPC:n mukaan tietoa metyyliifenidaatin käytöstä alle 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla on vain rajoitetusti. Nykytiedon perusteella mikään ei kuitenkaan viittaa siihen, että hoitotulokset olisivat erilaisia kohdeväestön missään alaryhmässä.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Korkea verenpaine (hypertensio)	Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyliifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä muutoksia verenpaineessa.	Metyyliifenidaattia ei tule käyttää muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa verenpaineen kohoamista. Sitä ei tule käyttää potilailla, joilla on jo sydän- ja verisuoniongelmia. Pitää selvittää tarkasti

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>potilaalla mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset). Potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiempaan tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen.</p> <p>Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.</p>
Nopea syke (takykardia)	Metyylifenidaattia käyttävillä potilailla voi yleisesti esiintyä sykkeen muutoksia.	<p>Pitää selvittää tarkasti potilaalla mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset). Potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiempaan tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen.</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.
Verenkierron hidastuminen aiheuttaa sormenpäiden, varpaiden ja joskus muiden alueiden värinmuutoksia (valkosormisuus eli Raynaud'n ilmiö)	Sormien ja varpaiden tunnottomuutta, kihelmöintiä ja värinmuutoksia (valkoisesta siniseen ja sen jälkeen punaiseen) kylmässä (Raynaud'n ilmiö) voi erittäin harvinaisissa tapauksissa ilmetä metyyllifenidaattihoidon seurauksina.	Varhaisten merkkien seuraaminen
Epätodellisten asioiden näkeminen, tunteminen tai kuuleminen (hallusinaatiot (kuulo-, iho-, tunto- tai näköhäiriöt))	Psykoosin oireet (epätodellisten asioiden näkeminen, tunteminen tai kuuleminen) lapsilla ja nuorilla, joilla ei ole aiempaa psyykkistä sairautta, ovat mahdollisia tavallisilla metyyllifenidaattiannoksilla.	Varhaisten merkkien seuraaminen
Poikkeuksellinen kiihtyneisyys, yliaktiivisuus ja estottomuus, ei yhteyttä todellisuuteen (psykoosi/mania)	Metyyllifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita. Jos tällaisia oireita ilmenee, hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.	Metyyllifenidaatin antaminen on vasta-aiheista potilailla, joilla on jo psykoosin oireita.
Syömishäiriö, jossa ruokahalu katoaa tai potilas ei halua syödä (anoreksia)	Metyyllifenidaattia käytävillä potilailla voi yleisesti esiintyä syömishäiriöitä.	Hoidon aikana lääkärin on valvottava huolellisesti potilaan syömistä. Metyyllifenidaatin antaminen on vasta-aiheista potilailla, joilla on jo syömishäiriö.
Kasvun hidastuminen (kasvu ei odotettua)	Kun metyyllifenidaattia käytetään yli vuoden ajan, se saattaa aiheuttaa joillakin lapsilla kasvun hidastumista. Tällaista vaikutusta on havaittu alle yhdellä lapsella kymmenestä. Lapsen painon tai pituuden kehitys saattaa pysähtyä. Lapsilla on metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista.	Potilaan kasvua (paino ja pituus) pitää seurata metyyllifenidaattihoidon aikana. Jos potilaan kasvu ei edisty odotetulla tavalla, metyyllifenidaattihoito voidaan keskeyttää vähäksi aikaa.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Aggressiiviset tuntemukset (aggressio)	Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyyllifenidaattihoidon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkäriissä käynnillä.	Pitkäaikaisessa käytössä (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla on aggressiivista tai vihamielistä käytöstä seurattava tarkasti.
Masennus	Lääkehoidon lopettamista on seurattava tarkoin, koska se voi tuoda esiin taustalla olevan masennuksen samoin kuin kroonisen ylivilkkauksen. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.	Metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea-asteinen masennus (jonka oireita ovat voimakas surumielisyys, arvottomuuden tunne ja toivottomuus). Potilaat, jolla on masennusoireita, on seulottava ennen hoitoa, ja heitä pitää seurata metyyllifenidaattihoidon aikana.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikkaa pidetään mahdollisena riskinä)
Migreeni	Migreeni on tunnettu metyyllifenidaattihoidon haittavaikutus, mutta sen tiheyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella.
Toistuvat käytösmuutokset	Lääkäriin pitää arvioida annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia. Hoidon keskeyttämisestä voidaan harkita.
Osa EKG-käyrästä pidentynyt (QT-prolongaatio)	Potilaan sydämen ja verisuonten terveyttä on valvottava ennen hoitoa ja metyyllifenidaattihoidon aikana.
Sininen tai violetti ihon tai limakalvojen väri (sinerrys)	Tietoja ei ole saatavilla
Epäsäännöllinen syke (arytmia).	Metyyllifenidaatti on vasta-aiheinen, jos potilaalla on hengenvaarallinen rytmihäiriö. Pitää selvittää tarkasti potilaalla mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet hengenvaaralliset arytmiatapaukset). Potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkäriin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiempaan tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen.
Äkkikuolema	Pitää selvittää tarkasti potilaalla mahdollisesti aiemmin todetut sairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat ja selittämättömät

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka pidetään mahdollisena riskinä)
	<p>kuolemantapaukset) sekä tutkia potilas.</p> <p>Metyylifenidaatin 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, vakavia sydämen rytmihäiriöitä tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkkyyttään stimulanttilääkkeiden haittavaikutuksille.</p>
<p>Vaurioituneet tai sairaat verisuonet, jotka johtavat sydämeen verta, happea ja ravintoaineita (iskeemiset sydäntapaukset)</p>	<p>Metyylifenidaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia, mukaan lukien rintakivut keskellä rintaa ja sydänkohtaus.</p> <p>Potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiempaan tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen.</p>
<p>Aivoverenkiertohäiriöt (serebrovaskulaariset sairaudet)</p>	<p>Metyylifenidaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla on ollut aivoverisuoniin liittyviä häiriöitä, kuten aivohalvaus, verisuonipullistuma tai -rappeuma (aneurysma), ahtautunut tai tukkeutunut verisuoni tai verisuonitulehdus (vaskuliitti).</p> <p>Aivoverenkierron häiriöiden oireet ja merkit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • halvaus tai liikkumis- ja näköongelmat, puhevaikeudet • hallitsemattomat lihasnykäykset silmissä, päässä, niskassa, vartalossa ja hermostossa, mikä johtuu väliaikaisesta verensaannin estymisestä aivoissa
<p>Vihamielisyys (hostiliteetti)</p>	<p>Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyyllifenidaattihoidon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärissä käynnillä. Lääkärin pitää arvioida annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.</p>
<p>Itsemurha-ajatukset tai -tuntemukset (itsetuhoisuus)</p>	<p>Metyylifenidaatti on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tai on ollut itsemurhataipumusta.</p> <p>Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkehoidon aikana.</p>
<p>Vaikeasti hallittavaa toistuvaa kehon osien nykimistä tai toistuvia ääniä tai sanoja ja kehon liikkeitä (tic-oireet/Touretten syndrooma/dystonia)</p>	<p>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 metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita</p>

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka pidetään mahdollisena riskinä)
	on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyliifenidaattihoidon aikana.
Vaikutus lopulliseen pituuteen	Potilaalle on tehtävä testi ennen hoidon aloittamista ja valvottava jatkuvasti kasvu- ja pituuskäyrää. Lapsilla on metyyliifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista. Metyyliifenidaatin vaikutusta lapsen lopulliseen pituuteen ja painoon ei tiedetä ja sitä tutkitaan parhaillaan.
Sukupuolinen kehitys (viivästynyt)	Tietoja ei ole saatavilla.
Mahdollisesti syöpää aiheuttava aine (karsinogeenisuus)	Hiirillä tehdyistä kokeista on saatu tietoa pahanlaatuisten maksakasvaimien lisääntyneestä määrästä uroshiirillä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tiedetä.
Metyyliifenidaatin käyttö muihin kuin hyväksytyihin indikaatioihin (ohjeiden vastainen käyttö)	Metyyliifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiailla lapsilla eikä iäkkäillä ihmisillä, koska lääkkeen tehoa ja turvallisuutta ei ole määritetty näille ikäryhmille. Metyyliifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.
Lääkemääräysten käyttö viihdetarkoituksiin (diversio)	Potilaita pitää seurata metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen käytön tai väärinkäytön havaitsemiseksi. Metyyliifenidaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on todettu lääkeaine- tai alkoholiriippuvuus, koska käyttöön voi liittyä väärinkäytön, virheellisen käytön ja päihdekäyttöön luovuttamisen mahdollisuus.
Vieroitusoireet	Lääkehoidon lopettamista on seurattava tarkoin, koska se voi tuoda esiin taustalla olevan masennuksen samoin kuin kroonisen ylivilkkauksen. Väärinkäytön lopettamista on seurattava tarkoin, koska vaikea-asteista masennusta voi ilmetä.
Lääkeriippuvuus ja lääkkeiden väärinkäyttö	Potilaita pitää seurata metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen käytön tai väärinkäytön havaitsemiseksi. Pitkäaikainen metyyliifenidaatin väärinkäyttö voi aiheuttaa huomattavaa fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta, johon liittyy eriasteista epänormaalia käyttäytymistä. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääke- tai alkoholiriippuvuudesta kärsineiden potilaiden, kohdalla on noudatettava varovaisuutta, sillä tällaiset potilaat saattavat suurentaa annosta oma-aloitteisesti.
Lymfosyytteihin vaikuttava syöpä (lymfaattinen leukemia)	Tietoja ei ole saatavilla.
Sydän- ja hengitysongelmia vastasyntyneillä - tihentynyt syke, hengitysvaikeudet vastasyntyneillä (Vastasyntyneen	Vastasyntyneillä on raportoitu sydän- ja hengitysongelmia - tihentynyttä sykettä ja hengitysvaikeuksia. Metyyliifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka pidetään mahdollisena riskinä)
kardiorespiratorista toksisuutta - vastasyntyneen/sikiön takykardiaa, hengitysvaikeuksia/apneaa)	
Vaikutukset kasvuun vastasyntyneillä	Metyylifenidaattia 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 metyyliifenidaattihoidon. Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Vaikutukset pitkäaikaisesta käytöstä sydämen verisuoniin, aivojen verisuoniin ja mielenterveyteen (Pitkäaikaisia kardiovaskulaarivaikutuksia, pitkäaikaisia psyykkisiä vaikutuksia)	Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu tutkimuksissa. Pitkäaikaista hoitoa (yli 12 kuukautta) saavia potilaita on valvottava tarkasti sydän- ja verisuonisairauksien oireiden, aivoverenkierron häiriöiden ja psyykkisten ongelmien varalta.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia). Niiden toteuttamistapa kussakin maassa määräytyy kuitenkin valmistajan ja paikallisten valvontaviranomaisten tekemän sopimuksen perusteella.

Kyseiset lisätoimet riskien minimoimiseksi koskevat seuraavia riskejä:

- Korkea verenpaine
- Nopea syke
- Epätodellisten asioiden näkeminen, tunteminen tai kuuleminen
- Poikkeuksellinen kiihtyneisyys, yliaktiivisuus ja estottomuus, ei yhteyttä todellisuuteen
- Syömishäiriö, jossa ruokahalu katoaa tai potilas ei halua syödä
- Kasvun hidastuminen
- Aggressiiviset tuntemukset
- Masennus
- Epätasaiset sydämenlyönnit
- Äkkikuolema
- Vaurioituneet tai sairaat verisuonet, jotka johtavat sydämeen verta, happea ja ravintoaineita
- Aivoverenkiertohäiriöt

- *Vihamielisyys*
- *Itsemurha-ajatukset tai -tuntemukset*
- *Vaikeasti hallittavaa toistuvaa kehon osien nykimistä, tai toistuvia ääniä tai sanoja ja kehon liikkeitä*
- *Metyylifenidaatin käyttö muihin kuin hyväksytyihin indikaatioihin*
- *Lääkemääräysten käyttö viihdetarkoituksiin*
- *Vieroitusoireet*
- *Lääkeriippuvuus ja lääkkeiden väärinkäyttö*
- *Pitkäaikaisen käytön vaikutukset sydämen verisuoniin, aivojen verisuoniin ja mielenterveyteen*

Koulutusmateriaalia hoitoalan ammattilaisille
<u>Objektiivinen ja perusteltu tarve</u> Lääkemääräysten antajien avustaminen vahvistamalla suosituksia vasta-aiheiden ja säännöllisen valvonnan osalta sekä valvomalla kunkin potilaan turvallisuusprofiilia.
<u>Suosittelut toimet/komponentit</u> Tiedotusmateriaali: <ul style="list-style-type: none"> • Lääkärin opas lääkkeen määräämiseen • Tarkistuslista 1: Tarkistuslista ennen lääkkeen määräämistä • Tarkistuslista 2: Tarkistuslista käynnissä olevan hoidon valvontaan • Taulukko käynnissä olevasta valvonnasta hoidon aikana

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Myyntiluvan jälkeisiä tehoon tai turvallisuuteen liittyviä tutkimuksia ei ole käynnissä tai suunnitteilla metyyllifenidaatin kohdalla.

VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Versio	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	22-06-2015	<u>Tunnistetut riskit</u> Kohonnut verenpaine Takykardia Raynaud'n oireyhtymä Hallusinaatiot (kuulo-, iho-, tunto- tai näköhäiriöt) Psykoosi/mania Anoreksia Hidastunut kasvu Aggressiivisuus Masennus <u>Mahdolliset riskit</u> Migreeni Toistuvat käytösmuutokset QT-ajan piteneminen Sinerrys Rytmihäiriöt Äkkikuolema Iskeemiset sydäntapahtumat Aivoverenkiertohäiriöt Vihamielisyys	Ensimmäinen versio

Versio	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		<p>Suisidaalisuus Tic-oireet/Touretten oireyhtymä/dystonia Vaikutus lopulliseen pituuteen Sukupuolinen kehitys (viivästynyt) Karsinogeenisuus Ohjeiden vastainen käyttö Diversio Vieroitusoireet Lääkeriippuvuus ja lääkkeiden väärinkäyttö Lymfaattinen leukemia (Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta - vastasyntyneen/sikiön takykardiaa, hengitysvaikeuksia/apneaa) Vaikutukset vastasyntyneen kasvuun</p> <p><u>Puuttuvat tiedot</u> Pitkäaikaisia kardiovaskulaarivaikutuksia, pitkäaikaisia psyykkisiä vaikutuksia</p>	
2.0	17-12-2015	Ei muutoksia turvallisuusongelmien luetteloon	Lääkärin ohjeet lääkemääräystä varten lisätty