

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylphenidate Orion 18 mg depottabletit

Methylphenidate Orion 54 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Methylphenidate Orion 18 mg:

Yksi depottabletti sisältää 18 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 4,0 mg laktoosimonohydraattia.

Methylphenidate Orion 54 mg:

Yksi depottabletti sisältää 54 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 6,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti (tabletti).

Methylphenidate Orion 18 mg:

pyöreä, kaksoiskupera, keltainen, kalvopäällystetty, halkaisijaltaan 8,5 mm kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on reikä.

Methylphenidate Orion 54 mg:

pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen, kalvopäällystetty, halkaisijaltaan 10 mm kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on reikä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

Methylphenidate Orion 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 voimassaolevien DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-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.

Methylphenidate Orion -hoitoa 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 läikehoidon määräämistä ja taudinmäärittystä koskeviin ohjeistoihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa lasten ja nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen erikois lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

Ennen lääkityksen määräämistä potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaaminen. 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 kasvukäyrästä kirjataan tarkat tiedot potilaan pituudesta ja painosta ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 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 käyrästä jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.
- Pituus, paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästä.
- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanotokäynnillä potilas arvioidaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahenemisen varalta.

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

Annostus

Annoksen suurentaminen

Annostitus on tehtävä varovaisesti, kun metyylifenidaattihoito aloitetaan. Annostitus aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella. Muiden metyylifenidaattivalmisteiden muita vahvuuksia pitää käyttää, jos annostelua ei voida toteuttaa Methylphenidate Orion -valmisteella.

Vuorokausiannosta voidaan suurentaa 18 mg:n osissa. Annosta voidaan yleensä suurentaa noin viikon välein.

Methylphenidate Orion -valmisteen suurin suositeltu vuorokausiannos on 54 mg.

Potilaat, jotka eivät ole ennen saaneet metyylifenidaattia

Hitaasti vapautuvan metyylifenidaatin käytöstä saatu kliininen kokemus näillä potilailla on vähäinen (ks. kohta 5.1). Methylphenidate Orion -valmistetta ei välttämättä suositella kaikille lapsille, joilla on tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriö. Pienempi annos lyhytvaikutteista metyylifenidaattia voidaan katsoa riittäväksi potilaille, jotka eivät ole ennen saaneet metyylifenidaattia. Hoitavan lääkärin valvoma varovainen annosteraus on tarpeen tarpeettoman suuren metyylifenidaattiannostelun välttämiseksi. Methylphenidate Orion -valmisteen suositeltu aloitusannos potilaille, jotka eivät parhaillaan käytä metyylifenidaattia tai jotka käyttävät muita stimulantteja kuin metyylifenidaattia, on 18 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyylifenidaattia

Methylphenidate Orion -valmisteen suositusannos potilaille, jotka käyttävät parhaillaan metyylifenidaattia kolmesti päivässä 15–45 mg:n vuorokausiannoksina, on taulukossa 1. Annossuosituksot perustuvat tämänhetkiseen annostukseen ja kliiniseen arvioon.

Taulukko 1.

Suosittelut annosmuutos siirryttäessä muusta metyylifenidaattihydrokloridilääkityksestä (mikäli saatavilla) Methylphenidate Orion -valmisteen käyttöön

Aiempi metyylifenidaattihydrokloridivuorokausiannos	Suosittelu Methylphenidate Orion -annos*
5 mg metyylifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	18 mg kerran vuorokaudessa
10 mg metyylifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	36 mg kerran vuorokaudessa (2 x 18 mg tabletti)
15 mg metyylifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	54 mg kerran vuorokaudessa

* Methylphenidate Orion -valmisteesta on saatavilla vahvuudet 18 mg ja 54 mg. Muiden metyylifenidaattivalmisteiden muita vahvuuksia pitää käyttää, jos annostelua ei voida toteuttaa Methylphenidate Orion -valmisteella.

Kun annosta on asianmukaisesti tarkistettu, eikä paranemista havaita yhden kuukauden aikana, lääkkeen käyttö tulee lopettaa.

Lasten ja nuorten pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

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

Jos nuorena alkaneet oireet jatkuvat vielä aikuisiässä ja hoidosta on todettu selkeää hyötyä, hoidon jatkaminen aikuisiässä saattaa olla tarkoituksenmukaista. Methylphenidate Orion -hoidon aloittaminen aikuisille ei sen sijaan ole asianmukaista (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat

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

Alle 6-vuotiaat lapset

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

Antotapa

Methylphenidate Orion -tablettia ei saa murtaa, sillä tabletin kerroksista koostuvan rakenteen tarkoituksena on varmistaa lääkeaineen vapautuminen hitaasti (ks. kohta 5.2). Methylphenidate Orion -tabletti niellään siksi kokonaisena nesteen kera eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata (ks. kohta 4.4).

Methylphenidate Orion voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Methylphenidate Orion otetaan kerran vuorokaudessa aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- glaukooma
- 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)
- kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi
- nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsemurhataipumus, psykoottiset oireet, vakavat mielialahäiriöt, mania, skitsofrenia, psykopaattinen tai rajatilapersoonallisuushäiriö
- nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea ja jaksoittain ilmenevä (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö (joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa)
- sydän- ja verisuonitaudit, kuten vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisusrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet
- 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 koskevan 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 lääkehoitoa (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua, ruoka halua, 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, spontaanisuuden puute, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveraatio).

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

Käyttö aikuisille

Aikuisille aloitetun hoidon tai rutiiniluonteisesti 18 ikävuoden jälkeen jatkettun hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu. Jos hoidon lopettaminen ei ole onnistunut nuoren täytettyä 18 vuotta, hoidon jatkaminen aikuisiässä saattaa olla tarpeen. Hoidon jatkamisen tarve näillä aikuisilla on tarkistettava säännöllisesti vuosittain.

Käyttö iäkkäille potilaille

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

Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6 vuotiaalle lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta 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 tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen. Jos potilaalla metyylifenidaattihoidon aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasisusrintakipua, 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 metyylifenidaattihoitoa 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. Terveidellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois etenkään silloin, kun lapsena/nuorena aloitettua hoitoa jatketaan aikuisiässä. **Varovaisuutta on noudatettava, kun hoide taan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen.** Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyylifenidaattihoito on vasta-aiheista.

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

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

Aivojen verisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä, kun potilas altistuu metyylyfenidaatille. 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 metyylyfenidaattihoidon nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyylyfenidaattihoidon 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 potilaille 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 tai maanisia oireita (näkö-/tunto-/kuuloaerhat ja harhaluulot) 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. Metyylyfenidaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aggressiivisuutta (ks. kohta 4.8). 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. Lääkäri pitää arvioida annostuksen muuttamisen

tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, ja huomioitava samalla, että annosta voi olla tarpeen suurentaa tai pienentää. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

Itsemurhataipumus

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkehoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyylifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyylifenidaattihoidon 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 metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyylifenidaattihoidon aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys

Metyylifenidaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ahdistuneisuutta, kiihtyneisyyttä ja jännittyneisyyttä (ks. kohta 4.8). Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä myös ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista, ja ahdistuneisuus johti joillakin potilailla metyylifenidaattihoidon lopettamiseen. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on **seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja sen jälkeen 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 metyylifenidaattihoidon 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 seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psyykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kasvu

Lapsilla on metyylifenidaatin 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 metyylifenidaattihoidon aikana, ja pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön. Jos potilas ei kasva tai hänen pituutensa tai 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

Metyyliifenidaattivalmisteiden käytön yhteydessä on saatu ilmoituksia pitkittyneistä ja kivuliaista erektioista etenkin muutettaessa metyyliifenidaattihoito-ohjelmaa. Potilaiden, joille kehittyy poikkeuksellisen pitkään kestäviä tai toistuvia ja kivuliaita erektioita, tulee hakeutua välittömästi hoitoon.

Käyttö yhdessä serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Metyyliifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää. Jos metyyliifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, serotoniinioireyhtymän oireet on tärkeää tunnistaa nopeasti. Oireita voivat olla mielentilan muutokset (esim. kiihtyneisyys, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston toiminnan häiriöt (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelut, hypertermia), lihastoiminnan häiriöt (esim. hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn häiriöt, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, on metyyliifenidaatin käyttö lopetettava mahdollisimman pian.

Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

Potilaita pitää seurata tarkoin metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen, virheellisen käytön 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) sekä aiempi tai nykyinen päihteiden väärinkäyttö pitäisi ottaa huomioon, kun harkitaan aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön 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 ylivilkkauden. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.

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

Väsymystilat

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti 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 laboratoriokokeissa ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Hematologiset vaikutukset

Metyyliifenidaatin 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.

Maha-suolikanavan tukkeumat

Koska Methylphenidate Orion -tabletti ei muotoudu eikä juurikaan muuta muotoaan maha-suolikanavassa, sitä ei tavallisesti pidä antaa potilaille, joiden maha-suolikanavassa on vaikea ahtauma (sairauden tai hoidon vuoksi) tai joilla on dysfagia tai huomattavia vaikeuksia niellä tabletteja. Harvinaisissa tapauksissa potilailla, joilla on todettu kuroumia, on ilmoitettu ahtaumaoireita muotoutumattomien depotvalmisteiden käytön yhteydessä.

Koska kyseessä on depottabletti, Methylphenidate Orion -valmistetta saa antaa ainoastaan potilaille, jotka kykenevät nielemään tabletin kokonaisuutena. Potilaille pitää kertoa, että Methylphenidate Orion -tabletti on nieltävä kokonaisuutena nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella, jakaa eikä murskata. Lääkeaine on liukenemattomassa kuoressa, joka on suunniteltu vapauttamaan lääkeainetta tietyllä nopeudella. Tabletin kuori poistuu elimistöstä, eikä potilaan tarvitse huolestua, vaikka hän joskus huomaisikin ulosteessaan jotain tabletin näköistä.

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 indusorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyyliifenidaatin farmakokinetiikkaan. Metyyliifenidaatin d- ja l-enantiomeerit eivät myöskään merkittävästi estä sytokromi P450 1A2:ta, 2C8:aa, 2C9:ää, 2C19:ää, 2D6:tta, 2E1:ä 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

metyylifenidaattihoito aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annostusta ja määrittää plasman lääkeainepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisaika).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Verenpainelääkkeet

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainelääkkeiden vaikutusta.

Käyttö verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa

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

Mahdollisen verenpaine kriisin vaaran vuoksi metyylifenidaatin 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 lääkevalmisteiden, myös metyylifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

Käyttö yhdessä serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Metyylifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää. Jos metyylifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, serotoniinioireyhtymän oireet on tärkeää tunnistaa nopeasti (ks. kohta 4.4). Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, on metyylifenidaatin käyttö lopetettava mahdollisimman pian.

Halogenoidut anesteetit

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

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

Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön pitkäaikaista 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 dopamiiniantagonistien kanssa (mukaan lukien psykoosilääkkeet).

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 metyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

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

Eläinkokeet osoittavat 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

Metyylifenidaatti erittyy ihmisen rintamaitoon. Viiden äidin rintamaitonäytteistä tehtyjen raporttien perusteella imetettävän lapsen rintamaidon metyyliifenidaattipitoisuuksista saama annos oli 0,16–0,7 % äidin painonmukaisesta annoksesta, ja rintamaidon ja äidin plasman välinen suhde oli 1,1–2,7.

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

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

Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty lapsilla, nuorilla ja aikuisilla tehdyissä hitaasti vapautuvan metyyliifenidaatin kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, sekä muilla metyyliifenidaattihydrokloridilääkemuodoilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos hitaasti vapautuvalla metyyliifenidaatilla ilmoitettujen ja muilla metyyliifenidaattilääkemuodoilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi.

Esiintymistiheydet:

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 esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Nasofaryngiitti, ylähengitystie- infektio [#] , sinuiitti [#]				

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos					Anemia [†] , leukopenia [†] , trombositopenia, trombositopeninen purppura	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelot, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu [†] , hieman heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla*				
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus, hermostuneisuus	Tunteiden latistuminen, aggressio*, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus* [†] , masennus* [#] , ärtyneisyys, poikkeava käytös, mielialan vaihtelut, nykimisoireet*, hoidon alussa esiintyvä unettomuus [#] , alakuloisuus [#] , heikentynyt sukupuoli [#] , jännittyneisyys [#] , bruksismi [§] , paniikkikohtaus [#]	Psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö ja tuntohäiriöt*, vihaisuus, itsemurhaajatukset*, mielialan muutos, levottomuus [†] , itkuisuus, nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, logorrea, liikavalppaus, unihäiriö	Mania* [†] , desorientaatio, sukuvietin häiriö, sekavuustila [†]	Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)* [†] , ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia [†] , itseään toistava käytös, ylikeskittyminen	Harhat* [†] , ajatushäiriöt*, riippuvuus. Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääkemuodoilla
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen	Sedaatio, vapina [†] , letargia [#]		Kouristukset, koreoatoidiset liikkeet,	Aivoverenkierto-häiriöt* [†] (kuten vaskuliitti,

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		hyperaktiivisuus, uneliaisuus, parestesiat [#] , jännityspäänsärky [#]			aivoinfarktista johtuva neurologinen puuostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyy lifenidatiin vaikutus on epäselvä)	aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivovaltimotulehdus, aivovaltimotukos), grand mal-kouristukset*, migreeni [†] , dysfemia
Silmät		Silmän mukautumiskyvyn häiriöt [#]	Näön hämärtyminen [†] , kuivat silmät [#]	Akkommodaatiovaikeudet, näkökyvyn heikkeneminen, kahtena näkeminen		Mydriaasi
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo) [#]				
Sydän		Rytmihäiriö, takykardia, sydämentykytykset	Rintakipu	Rasitusrintakipu	Sydänpysähdys, sydäninfarkti	Supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit [†] , lisälyönnit [†]
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot [#]		Aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, raajojen kylmyys [†] , Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, suunielunkipu	Hengenahdistus [†]			
Ruoansulatuselimistö		Ylävatsakipu, ripuli, pahoinvointi [†] , vatsavaivat ja oksentelu, suun kuivuminen [†] , ruoansulatushäiriöt [#]	Ummetus [†]			
Maksa ja sappi		Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus [#]	Maksaentsyymi-arvojen nousu		Poikkeava maksan toiminta, kuten akuutti maksan vajaatoiminta ja maksakooma, veren suurentunut	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					alkalisen fosfaatin arvo, veren bilirubiiniarvon nousu [†]	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet	Liikahikoilu [†] , makulaarinen ihottuma; eryteema	<i>Erythema multiforme</i> , hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihasten kireys [#] , lihaskouristukset [#]	Lihaskipu [†] , lihasnykäykset		Lihaskramppit	Leukalukko [§]
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus, tiheä virtsaaminen			Virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt [#]		Gynekomastia		Priapismi*, erektioiden lisääntyminen* ja pitkittynyt erektio*
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla*, väsymys [†] , ärtyisyys [#] , hermostuneisuuden tunne [#] , voimattomuus [#] , jano [#]	Rintakipu		Äkillinen sydänkuolema*	Rintakehän vaivat [†] , erittäin korkea kuume
Tutkimukset		Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku*	Sydämen sivuääni*		Verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama	

* ks. kohta 4.4

[#] esiintyvyys todettu aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa eikä lapsiin ja nuoriin perustuvista tiedoista, mutta saattaa olla oleellinen myös lasten ja nuorten osalta

[†] esiintyvyys todettu lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu yleisemmin aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

[§] aikuisten ADHD-tutkimusten perusteella laskettu esiintymistiheys (lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmoitettu näitä tapauksia).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden 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 pitkäkestoisesti vaikuttavasta lääke muodosta 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, 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. Lääkehiilen tehoa ei ole varmistettu.

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 ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, Keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06BA04

Vaikutusmekanismi

Metyylifenidaattihydrokloridi on keskushermostoa lievästi stimuloiva aine. Hoidollista vaikutusmekanismia tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) yhteydessä ei tunneta. Metyylifenidaatin oletetaan estävän noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun ja lisäävän näiden monoamiinien vapautumista hermosolujen soluvälitilaan. Metyylifenidaatti on raseeminen seos, joka koostuu d- ja l-isomeereistä. D-isomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-isomeeri.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä pivotaalitutkimuksissa hitaasti vapautuvaa metyyylifenidaattia arvioitiin 321 potilaalla, joiden tila oli jo saatu tasapainoon metyyylifenidaatin välittömästi vapauttavalla valmisteella sekä 95 potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa metyyylifenidaatin välittömästi vapauttavalla valmisteella.

Kliinisissä tutkimuksissa hitaasti vapautuvan metyyliifenidaatin vaikutusten osoitettiin säilyvän 12 tuntia lääkkeen ottamisesta, kun sitä otettiin kerran vuorokaudessa aamuisin.

Kahdeksansataayhdeksänkymmentäyhdeksän (899) iältään 18–65-vuotiasta aikuista, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD), oli mukana kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 5–13 viikon ajan. Hitaasti vapautuvalla metyyliifenidaatilla on osoitettu jonkin verran lyhytkestoista tehoa annosvälillä 18–72 mg/vrk, mutta tätä ei ole osoitettu yhdenmukaisesti pidempään kuin 5 viikon ajan. Yhdessä tutkimuksessa vaste määritettiin ADHD-oireita kuvaavien Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) -kokonaispisteiden vähenemiseksi vähintään 30 % lähtötilanteesta viikolla 5 (päätetapahtuma) ja analyysi tehtiin siten, että potilaan ei katsottu saaneen vastetta, jos hänen tietonsa puuttuivat loppukäynnillä. Tässä tutkimuksessa huomattavasti suurempi osuus potilaista sai vasteen hoitoon hitaasti vapautuvalla metyyliifenidaatilla annoksilla 18, 36 tai 72 mg/vrk lumelääkkeeseen verrattuna. Kun analyysi tehtiin kahdessa muussa tutkimuksessa siten, että potilaan ei katsottu saaneen vastetta, jos hänen tietonsa puuttuivat loppukäynnillä, hitaasti vapautuva metyyliifenidaatti oli numeerisesti parempi verrattuna lumelääkkeeseen, mutta ennalta määritettyjen vastekriteerien saavuttaneiden potilaiden osuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hitaasti vapautuvan metyyliifenidaatin ja lumelääkkeen välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metyyliifenidaatin imeytyminen on tehokasta. Aikuisille suun kautta annettuna metyyliifenidaattia hitaasti vapauttavan valmisteen päälyste liukenee, ja lääkeaineen ensimmäinen pitoisuushuippu saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluessa. Kahdesta sisemmästä lääkeainekerroksesta vapautuu metyyliifenidaattia vähitellen seuraavien tuntien aikana. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6–8 tunnin kuluessa, minkä jälkeen plasman metyyliifenidaattipitoisuus pienenee vähitellen. Metyyliifenidaattia hitaasti vapauttavan valmisteen ottaminen kerran vuorokaudessa vähentää huippu- ja vähimmäispitoisuuden välistä vaihtelua, joka liittyy kolmesti vuorokaudessa otettavan välittömästi vapautuvan metyyliifenidaatin käyttöön. Kerran vuorokaudessa otettavan metyyliifenidaattia hitaasti vapauttavan valmisteen imeytymisaste on yleisesti verrattavissa tavallisiin metyyliifenidaatin välittömästi vapauttaviin valmisteisiin.

Kun 36 aikuiselle annettiin metyyliifenidaattia hitaasti vapauttavaa valmistetta 18 mg kerran vuorokaudessa, farmakokineettisten parametrien keskiarvot olivat: C_{\max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{\max} $6,8 \pm 1,8$ (h), AUC_{∞} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml) ja $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Hitaasti vapautuvan metyyliifenidaatin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa kerta-annoksen ja toistuvasti kerran vuorokaudessa annettujen annosten välillä, mikä viittaa siihen, ettei lääkeainetta kerry merkittävästi elimistöön. Toistuvan, kerran vuorokaudessa otettavan annoksen jälkeen AUC -arvo ja puoliintumisaika ovat samanlaiset kuin ensimmäisen 18 mg:n hitaasti vapautuvan metyyliifenidaattiannoksen jälkeen.

Annos-vaikutussuhde: Kun hitaasti metyyliifenidaattia vapauttavaa valmistetta annettiin kerta-annoksina aikuisille 18, 36 ja 54 mg/vrk, metyyliifenidaatin C_{\max} ja AUC_{∞} olivat annosriippuvia.

Jakautuminen

Suun kautta otetun metyyliifenidaatin pitoisuus plasmassa pienenee aikuisilla biekspotentiaalisesti. Kun pitkävaikutteista metyyliifenidaattivalmistetta otettiin suun kautta, metyyliifenidaatin puoliintumisaika oli aikuisilla noin 3,5 tuntia. Metyyliifenidaatin ja sen metaboliittien proteiineihin sitoutuva osuus on noin 15 %. Metyyliifenidaatin ilmeinen jakautumistilavuus on noin 13 litraa/kg.

Biotransformaatio

Metyylifenidaatti metaboloituu ihmisellä pääasiassa de-esterifioitumalla alfafenyyli-piperidiinietikkahapoksi (PPA, noin 50-kertaisesti muuttumattoman lääkeaineen määrä), jonka farmakologinen aktiivisuus on vähäinen tai olematon. Aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun metyyllifenidaattia hitaasti vapauttavan valmisteen metabolia oli PPA:ksi metaboloitumisen osalta samanlainen kuin kolmesti vuorokaudessa otetun metyyllifenidaatin. Hitaasti vapautuvan metyyllifenidaatin metabolia on samanlainen kerta-annoksena ja toistuvina annoksina otettuna.

Eliminaatio

Aikuisilla metyyllifenidaatin eliminaation puoliintumisaika oli hitaasti vapautuvan metyyllifenidaattiannoksen jälkeen noin 3,5 tuntia. Suun kautta otetun annoksen jälkeen noin 90 % annoksesta erittyi metaboliitteina virtsaan ja 1–3 % ulosteisiin 48–96 tunnin aikana. Virtsassa todettiin pieniä määriä (alle 1 %) muuttumatonta metyyllifenidaattia. Virtsan kautta erittyvä päämetaboliitti on alfafenyyli-piperidiinietikkahappo (60–90 %).

Kun ihmisille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä metyyllifenidaattia, noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Pääasiallinen metaboliitti virtsassa oli PPA, jonka osuus oli noin 80 % annoksesta.

Ruoan vaikutus

Kun potilaille annettiin hitaasti vapautuvaa metyyllifenidaattia rasvaisen aamiaisen jälkeen tai tyhjän mahaan, ei lääkkeen farmakokinetiikassa eikä farmakodynamiikassa havaittu muutoksia.

Erytisryhmät

Sukupuoli

Terveillä aikuisilla hitaasti vapautuvan metyyllifenidaatin annokseen suhteutetun AUC_{∞} :n keskiarvo oli miehillä 36,7 ng.h/ml ja naisilla 37,1 ng.h/ml eikä näiden kahden ryhmän välillä havaittu eroja.

Rotu

Terveillä aikuisilla, jotka saivat hitaasti vapautuvaa metyyllifenidaattia, annokseen suhteutettu AUC_{∞} -arvo oli samanlainen eri etnisissä ryhmissä; otos on kuitenkin saattanut olla riittämätön, jotta etnisten ryhmien välinen farmakokineettinen vaihtelu olisi havaittu.

Ikä

Hitaasti vapautuvan metyyllifenidaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. 7–12-vuotiailla lapsilla hitaasti vapautuvien metyyllifenidaattiannosten farmakokinetiikka (keskiarvo±keskihajonta) oli 18 mg:n annoksen jälkeen C_{\max} 6,0 ± 1,3 ng/ml, T_{\max} 9,4 ± 0,02 h, ja $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8 ng.h/ml; 36 mg:n annoksen jälkeen C_{\max} 11,3 ± 2,6 ng/ml, T_{\max} 8,1 ± 1,1 h, ja $AUC_{0-11,5}$ 87,7 ± 18,2 ng.h/ml; 54 mg:n annoksen jälkeen C_{\max} 15,0 ± 3,8 ng/ml, T_{\max} 9,1 ± 2,5 h, ja $AUC_{0-11,5}$ 121,5 ± 37,3 ng.h/ml.

Munuaisten vajaatoiminta

Hitaasti vapautuvan metyyllifenidaatin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta. Ihmisille suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty metyyllifenidaatti metaboloitui laajalti ja noin 80 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan PPA:na. Koska munuaispuhdistuma ei ole tärkeä metyyllifenidaatin puhdistuman kannalta, munuaisten vajaatoiminnan oletetaan vaikuttavan vain vähän hitaasti vapautuvan metyyllifenidaatin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Hitaasti vapautuvan metyyllifenidaatin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

Metyylifenidaatti 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

Tabletin ydin:

Musta rautaoksidi (E172)
Kolloidinen piidioksidi
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Makrogoli
Natriumkloridi
Meripihkahappo

Kalvopäällyste:

Selluloosa-asetatti
Makrogoli

Kirkas päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli

Väripäällyste (18 mg):

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Väripäällyste (54 mg):

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljin ja kaksi piigeeliä sisältävää kuiva-ainekapselia.

Pakkauskoko:
30 depottablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

18 mg: 36724
54 mg: 36727

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 toukokuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methylphenidate Orion 18 mg depottabletter
Methylphenidate Orion 54 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Methylphenidate Orion 18 mg:

Varje depottablett innehåller 18 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 4,0 mg laktosmonohydrat.

Methylphenidate Orion 54 mg:

Varje depottablett innehåller 54 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 6,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett (tablett).

Methylphenidate Orion 18 mg:

runda, bikonvexa, gula, filmdragerade tabletter med en diameter på cirka 8,5 mm och med ett hål på ena sidan.

Methylphenidate Orion 54 mg:

runda, bikonvexa, rosa, filmdragerade tabletter med en diameter på cirka 10 mm och med ett hål på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylphenidate Orion är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) 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 de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en 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 Methylphenidate Orion 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 stödande 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

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/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 dosjustering 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.

Dosering

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med Methylphenidate Orion. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. För doser som inte kan uppnås med Methylphenidate Orion, bör andra metylfenidatprodukter i andra styrkor användas.

Dosen kan ökas stegvis med 18 mg åt gången. I allmänhet kan dosjusteringar göras med en veckas mellanrum.

Maximal daglig dos av Methylphenidate Orion är 54 mg.

Patienter som inte tidigare behandlats med metylfenidat

Klinisk erfarenhet av metylfenidat depottabletter är begränsad hos dessa patienter (se avsnitt 5.1). Methylphenidate Orion är inte indicerat för alla barn med ADHD. Lägre doser med kortverkande formuleringar av metylfenidat kan anses tillräckligt för de patienter som inte tidigare behandlats med metylfenidat. Noggrann dostitrering skall utföras av ansvarig läkare för att undvika onödigt höga doser av metylfenidat. Den rekommenderade startdosen av Methylphenidate Orion till patienter som inte står

på behandling med metylfenidat eller patienter som tar andra centralstimulantia än metylfenidat, är 18 mg en gång om dagen.

Patienter som behandlas med metylfenidat

Den rekommenderade startdosen av Methylphenidate Orion till patienter som behandlas med metylfenidat tre gånger dagligen i doser om 15–45 mg/dag anges i tabell 1. Dosrekommendationerna grundas på den aktuella doseringsregimen och klinisk bedömning.

Tabell 1.

Rekommenderad dosering vid övergång från andra metylfenidathydroklorid-produkter, när tillgängligt, till Methylphenidate Orion

Tidigare dygnsdos av metylfenidathydroklorid	Rekommenderad dos av Methylphenidate Orion*
5 mg metylfenidat 3 ggr/dygn	18 mg en gång/dygn
10 mg metylfenidat 3 ggr/dygn	36 mg en gång/dygn (2 x 18 mg tablett)
15 mg metylfenidat 3 ggr/dygn	54 mg en gång/dygn

*Methylphenidate Orion finns tillgänglig i styrkorna 18 mg och 54 mg. För doser som inte kan uppnås med Methylphenidate Orion, bör andra metylfenidatprodukter i andra styrkor användas.

Om ingen förbättring noteras efter lämpliga dosjusteringar, under en period av en månad, bör läkemedlet sättas ut.

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

Hos ungdomar vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som visat sig ha en klar nytta av behandlingen kan det vara lämpligt att fortsätta med behandlingen i vuxen ålder. Att påbörja behandling med Methylphenidate Orion i vuxen ålder är dock inte lämpligt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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.

Administreringssätt

Methylphenidate Orion-tabletten får inte brytas eftersom tabletten har en lagerstruktur som är avsedd att säkerställa en långvarig frisättning (se avsnitt 5.2). Methylphenidate Orion ska därför sväljas hela tillsammans med vätska och får inte tuggas, delas eller krossas (se avsnitt 4.4).

Methylphenidate Orion kan ges oberoende av måltid (se avsnitt 5.2).

Methylphenidate Orion tas en gång om dagen på morgonen.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- glaukom
- feokromocytom
- under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidas (MAO)-hämmare, samt inom minst 14 dygn efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- hypertyreoidism 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, kärlrubbningar 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). Förbättring kan bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Vuxna

Säkerhet och effekt har inte fastställts för initiering av behandling i vuxen ålder eller för att rutinmässigt fortsätta med behandlingen efter 18 års ålder. Om behandlingsutsättning inte varit framgångsrik hos en ungdom som nått 18 års ålder kan fortsatt behandling i vuxen ålder vara nödvändig. Behovet av ytterligare behandling av dessa vuxna ska ses över regelbundet och avgöras årligen.

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. Risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa kliniska studier, speciellt då behandling under barnålder eller ungdomsålder fortsätts i vuxen ålder. **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, känslösbortfall, svaghet, paralyt och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

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

Psykosiska störningar

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

Utveckling eller förvärring av psykosiska 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 psykosiska eller maniska symtom

Hos psykosiska patienter kan behandling med metylfenidat förvärra symtom på beteende- och tankestörning.

Uppträdande av nya psykosiska eller maniska symtom

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

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Aggression har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt 4.8). 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 beteendeförändringar och vara uppmärksam på att upp- eller nedtitrering av dosen kan vara lämplig. Utsättande av behandlingen kan övervägas.

Själv-mordstendens

Patienter som utvecklar själv-mordstankar eller själv-mordsbeteende under behandling av ADHD bör omedelbart bedömas av sin läkare. Förvärring av en underliggande psykosisk åkomma samt ett möjligt orsakssamband med metylfenidatbehandling bör tas i beaktande. Behandling av en underliggande psykosisk 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

Ångest, agitation och spänningar har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt 4.8). Metylfenidat förknippas även med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänningar, och ångest har lett till utsättning av metylfenidat hos vissa patienter. 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 iakttas 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 samtidiga 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.

Användning med serotonerga läkemedel

Serotonergt syndrom har rapporterats efter samtidig administrering av metylfenidat med serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är berättigad är det viktigt att genast känna igen symtomen på serotonergt syndrom. Dessa symtom kan omfatta mentala förändringar (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet), och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Vid misstanke om serotonergt syndrom måste behandlingen med metylfenidat avbrytas så snart som möjligt.

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 alla tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD. Försiktighet ska iakttas 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 sätt 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 laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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 immunanalytest.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Hematologiska effekter

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.

Potentiell gastrointestinal obstruktion

Eftersom Methylphenidate Orion-tabletten inte är deformerbar och inte märkbart ändrar form i magtarmkanalen, ska den under normala omständigheter inte administreras till patienter med existerande förträngning i magtarmkanalen (patologisk eller iatrogen) eller till patienter med dysfagi eller tydlig svårighet att svälja tabletter. Obstruktiva symtom har rapporterats i sällsynta fall hos patienter med kända förträngningar i förbindelse med intag av läkemedel i icke deformerbara depot-formuleringar.

På grund av depot-formuleringen av tabletten ska Methylphenidate Orion endast användas av patienter som kan svälja tabletten hel. Patienterna ska informeras om att Methylphenidate Orion måste sväljas hel med hjälp av vätska. Tabletten får inte tuggas, delas eller krossas. Läkemedlet är inneslutet i ett icke absorberbart skal konstruerat för att frisätta substansen med kontrollerad hastighet. Tablett skalet elimineras från kroppen. Patienterna ska inte bry sig om ifall de ibland ser något som liknar en tablett i avföringen.

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 iakttas 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 dyggen) (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.

Användning med serotonerga läkemedel

Det har förekommit rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig administrering av metylfenidat med serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är

berättigad är det viktigt att genast känna igen symtomen på serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4). Vid misstanke om serotonergt syndrom måste behandlingen med metylfenidat avbrytas så snart som möjligt.

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)

Säkerheten vid långtidsbehandling 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 gett 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 utsöndras i bröstmjolk. Enligt rapporter baserade på prover från fem mödrars bröstmjolk, resulterade metylfenidatkoncentrationen i bröstmjolk i doser hos spädbarnen på 0,16 % till 0,7 % av den viktjusterade dosen hos modern, och ett förhållande mellan bröstmjolk och moderns plasma på mellan 1,1 och 2,7.

Ett fall av ospecificerad viktminskning 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 tas huruvida man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med metylfenidat med hänsyn taget till fördelen av amning för barnet och fördelen av behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga relevanta effekter har observerats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Methylphenidate Orion 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 på barn, ungdomar och vuxna och i spontanrapporter efter godkännandet för försäljning av metylfenidat depottabletter samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan metylfenidat depottabletter och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga (≥1/10)

Vanliga (≥1/100, <1/10)

Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)

Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit, luftvägsinfektion [#] , bihåleinflammation [#]				
Blodet och lymfsystemet					Anemi [†] , leukopeni [†] , trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus, utslag och akut utslag			
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit [†] , måttligt reducerad viktuppgång och				

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		längdtillväxt under långvarig användning hos barn*				
Psykiska störningar	Sömlöshet, nervositet	Affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest* [†] , depression* [#] , irritabilitet, onormalt beteende, humörsvängningar, tics*, initial sömlöshet [#] , nedstämdhet [#] , minskad libido [#] , spänning [#] , bruxism [§] , panikattack [#]	Psykotiska tillstånd*, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, ilska, självmordstankar*, humörförändring, rastlöshet [†] , gråtmildhet, förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, logorré, spänd vaksamhet, sömnstörningar	Mani* [†] , desorientering, libidostörningar, förvirringstillstånd [†]	Självords försök (inklusive fullbordat självmord)* [†] , övergående depressiv sinnesstämning*, onormala tankar, apati [†] , repetitiva beteenden, överfokusering	Vanföreställningar* [†] , tankestörningar*, beroende. Fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens, parestesi [#] , spänningshuvudvärk [#]	Sedation, tremor [†] , letargi [#]		Konvulsion, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallsymtom, malignt neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar.)	Cerebrovasikulära störningar* [†] (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovasikulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän [†] , stamning
Ögon		Ackommodationsstörning [#]	Dimsyn [†] , torra ögon [#]	Svårigheter att ackommodera, försämrad syn, diplopi		Mydriasis
Öron och balansorgan		Vertigo [#]				
Hjärtat		Arytmi, takykardi, hjärtklappning	Bröstmärta	Angina pectoris	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier [†] , extrasystolier [†]
Blodkärlet		Hypertoni	Värmevallningar [#]		Cerebral arterit och/eller	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					ocklusion, perifer kyla [†] , Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné [†]			
Magtarm-kanalen		Smärta i övre delen av buken, diarré, illamående [†] , bukbesvär, kräkningar, muntorrhet [†] , dyspepsi [#]	Förstoppning [†]			
Lever och gallvägar		Ökning av alaninamino-transferas [#]	Ökning av leverenzym		Onormal leverfunktion inklusive akut leversvikt, leverkoma, ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet [†]	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Hyperhidros [†] , makulära utslag; erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelspänning [#] , muskelspasm [#]	Myalgi [†] , muskelryckningar		Muskelkramp	Trismus [§]
Njurar och urinvägar			Hematuri, pollakisuri			Inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektildysfunktion [#]		Gynekomasti		Priapism*, kraftig och förlängd erektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn*, trötthet [†] , irritabilitet [#] , nervositet [#] , asteni [#] , törst [#]	Bröstsmerter		Plötslig kardiell död*	Obehagskänsla i bröstet [†] , hyperpyrexia
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktnedgång*	Blåsljud på hjärtat*		Minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

* Se avsnitt 4.4

Frekvens bestämd från kliniska prövningar med vuxna och inte på data från prövningar med barn. Kan också vara relevant för barn och ungdomar.

† Frekvens bestämd från kliniska prövningar med barn och ungdomar och rapporterade i en högre frekvens i kliniska prövningar med vuxna patienter.

§ 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 till:

webbplats: 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 depotberedningar med förlängd verkan 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, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrex, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, 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. Effekten av aktivt kol har inte fastställts.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06BA04

Verkningsmekanism

Metylfenidathydroklorid är ett mildt centralstimulerande medel. Den terapeutiska verkningsmekanismen vid Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) är inte känd. Metylfenidat tros blockera

återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Metylfenidat är en racemisk blandning bestående av d- och l-isomererna. D-isomeren är mer farmakologiskt aktiv än l-isomeren.

Klinisk effekt och säkerhet

I de pivotala kliniska studierna utvärderades metylfenidat depottablett hos 321 patienter som tidigare behandlats med preparat innehållande metylfenidat med omedelbar frisättning och hos 95 patienter vilka inte tidigare behandlats med preparat innehållande metylfenidat med omedelbar frisättning.

Kliniska studier visade att effekterna av metylfenidat depottablett kvarstod upp till 12 timmar efter dosering, när medlet togs en gång om dagen på morgonen.

Åttahundranittionio (899) vuxna i åldrarna 18 till 65 år med ADHD utvärderades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med studielängder på 5–13 veckor. Viss korttidseffekt har visats för metylfenidat depottablett i doserna 18 till 72 mg/dag men detta har inte visats konsekvent längre än 5 veckor. I en studie, i vilken behandlingssvar var definierat som minst 30 % minskning från utgångsvärdet i Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS-skala) för totala ADHD-symtom vid vecka 5 (endpoint) och att man i analysen betraktat patienter som saknar data vid sista besöket som non-responders, svarade en betydligt högre andel patienter på behandlingen med metylfenidat depottablett vid doserna 18, 36 eller 72 mg/dag jämfört med placebo. I de andra två studierna, där man i analysen antagit försökspersoner som saknar data från deras sista besök som non-responders, var det numeriskt fördelaktigt för metylfenidat depottablett jämfört med placebo men någon statistisk signifikant skillnad i andelen patienter som uppnådde förbestämda kriterier har inte vistats mellan metylfenidat depottablett och placebo.

5.2 Farmakodynamiska egenskaper

Absorption

Metylfenidat absorberas snabbt. Efter peroral administrering av metylfenidat depottablett till vuxna löses ytterhöljet upp och ger en första koncentrationstopp av aktiv substans efter 1 till 2 timmar. Metylfenidat- innehållet i en inre läkemedelsdepå frisätts gradvis under de närmaste timmarna. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter 6 till 8 timmar, varefter plasmanivåerna av metylfenidat successivt sjunker. Metylfenidat depottablett tas en gång om dagen och minimerar de fluktuationer mellan topp- och bottenkoncentrationer som uppträder med metylfenidat med omedelbar frisättning som tas tre gånger om dagen. Absorptionsgraden för metylfenidat depottablett, som tas en gång om dagen, är i allmänhet jämförbar med konventionella beredningar med omedelbar frisättning.

Efter administrering av metylfenidat 18 mg depottablett en gång om dagen till 36 vuxna erhöles följande medelvärden för farmakokinetiska parametrar: C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (tim), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng*tim/ml), och $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (tim).

Inga skillnader i farmakokinetiska egenskaper hos metylfenidat depottablett noterades efter en engångsdos respektive upprepad dosering en gång per dag, vilket tyder på att ingen signifikant ackumulering av aktiv substans äger rum. AUC och $t_{1/2}$ efter upprepad dosering en gång per dag liknar de värden som erhålls efter en första dos av metylfenidat depottablett 18 mg.

Efter administrering av metylfenidat i engångsdoser om 18, 36 och 54 mg/dag till vuxna, var C_{max} och AUC_{inf} för metylfenidat proportionella mot dosen.

Distribution

Plasmakoncentrationerna av metylfenidat hos vuxna sjunker biexponentiellt efter peroral administrering. Metylfenidats halveringstid hos vuxna efter peroral administrering av metylfenidat depottablett var cirka

3,5 timmar. Proteinbindningsgraden av metylfenidat och dess metaboliter är cirka 15 %. Distributionsvolymen för metylfenidat är cirka 13 liter/kg.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylfenidat huvudsakligen via de-esterifiering till alfa-fenylpiperidinättiksyra (PPA, cirka 50 gånger nivån för oförändrad substans) som har föga eller ingen farmakologisk aktivitet. Metabolismen hos vuxna av metylfenidat depottabletter en gång/dag, uppmätt som metabolisering till PPA, liknar den som noterats för metylfenidat tre ggr/dag. Metabolismen vid enstaka eller upprepad dosering av metylfenidat depottablett en gång/dag är likartad.

Eliminering

Halveringstiden för metylfenidat hos vuxna, efter administrering av metylfenidat depottablett, är cirka 3,5 timmar. Efter oral administrering utsöndras cirka 90 % i urinen och 1 till 3 % i faeces som metaboliter inom 48 till 96 timmar. Små kvantiteter av oförändrad metylfenidat återfinns i urinen (mindre än 1 %). Den huvudsakliga renala metaboliten är alfa-fenylpiperidinättiksyra (60–90 %).

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat till människa, återfanns cirka 90 % av radioaktiviteten i urinen. Den metabolit som framförallt återfanns i urinen var PPA som stod för cirka 80 % av dosen.

Effekt av födointag

Hos patienter var det inga skillnader avseende farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper hos metylfenidat depottablett noterade när medlet gavs efter en fettrik frukost eller på fastande mage.

Särskilda populationer

Kön

Hos friska vuxna var medelvärden för dosjusterad $AUC_{(0-inf)}$ för metylfenidat depottablett 36,7 ng*tim/ml hos män och 37,1 ng*tim/ml hos kvinnor. Inga skillnader mellan de båda grupperna noterades.

Etnisk bakgrund

Hos friska vuxna som fick metylfenidat depottablett var värdena för dosjusterad $AUC_{(0-inf)}$ likartade och oberoende av etnisk tillhörighet. Underlaget kan dock ha varit för litet för att påvisa etniska variationer med avseende på farmakokinetiska egenskaper.

Ålder

Farmakokinetiska egenskaper hos metylfenidat depottablett har inte studerats på barn under 6 år. Hos barn 7–12 år har följande farmakokinetik-data uppmäts för metylfenidat depottablett efter 18, 36 och 54 mg (medelvärdstandardavvikelsen): C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 respektive 15,0 ± 3,8 ng/ml, T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1 respektive 9,1 ± 2,5 timmar, $AUC_{(0-11,5)}$ 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2 respektive 121,5 ± 37,3 ng*tim/ml.

Njurinsufficiens

Erfarenhet av behandling av patienter med njurinsufficiens med metylfenidat depottablett saknas. Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat till människa, noterades omfattande metabolism av metylfenidat och cirka 80 % av radioaktiviteten utsöndrades via urinen i form av PPA. Eftersom renal clearance inte är en viktig clearanceväg för metylfenidat, antas njurinsufficiens ha liten påverkan på de farmakokinetiska egenskaperna hos metylfenidat depottablett.

Leverinsufficiens

Erfarenhet av behandling av patienter med njurinsufficiens med metylfenidat depottablett saknas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

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

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

Graviditet, embryo-/fosterutveckling

Metylfenidat anses inte vara teratogent hos råttor 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

Tablettkärna:

Svart järnoxid (E172)
Kolloidal kiseldioxid
Hypromellos
Magnesiumstearat
Makrogol
Natriumklorid
Bärnstenssyra

Filmdragering:

Cellulosaacetat
Makrogol

Ytbehandling:

Hypromellos
Makrogol

Färgbeläggningens sammansättning (18 mg):

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Färgbeläggningens sammansättning (54 mg):

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande polypropenförslutning och med två torkmedel av kiselgel.

Förpackningsstorlekar:

30 depottabletter

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18 mg: 36724

54 mg: 36727

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.9.2020