

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylphenidate Sandoz 27 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 27 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää 7,76 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,51 mmol (11,7 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Vaaleanharmaa, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti, jossa on näkyvä, pieni, pyöreä aukko toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

Methylphenidate Sandoz -depottabletit on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille, kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi.

Hoidon saa aloittaa vain aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten asiantunteva lastenlääkäri tai lasten- ja nuorisopsykiatri, jonka on valvottava hoitoa.

Lasten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön taudinmäärityksessä huomioitavia erityispiirteitä

Taudinmääritys tehdään voimassa olevien DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. On toivottavaa hankkia taudinmääritykselle vahvistus kolmannelta osapuolelta. 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.

Kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät

neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille ja lääkevalmisteen 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 lääkeshoidon määräämistä ja taudinmäärittystä koskeviin ohjeistoihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten asiantunteva lastenlääkäri tai lasten- ja nuorisopsykiatri, jonka on valvottava hoitoa.

Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

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

Hoidon aikainen seuranta

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

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

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

Annoksen säätäminen

Annostitus on tehtävä varovaisesti, kun metyyllifenidaattihoito aloitetaan. Annostitus aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella. Jos potilaalle on tarpeen määrätä vuorokausiannos, joka asettuu 18 mg:n ja 36 mg:n väliin voidaan tarvittaessa käyttää 27 mg:n tablettivahvuutta.

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

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

Methylphenidate Sandoz -valmisteen suurin suositeltu vuorokausiannos on 54 mg.

Annostus

Potilaat, jotka eivät ole ennen saaneet metyylifenidaattia

Methylphenidate Sandoz -valmistetta ei välttämättä suositella kaikille lapsille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Pienempi annos lyhytvaikutteista metyylifenidaattia voidaan katsoa riittäväksi potilaille, jotka eivät ole ennen saaneet metyylifenidaattia. Hoitavan lääkärin valvoma varovainen annostitus on tarpeen tarpeettoman suuren metyylifenidaattiannostelun välttämiseksi.

Methylphenidate Sandoz -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 Sandoz –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

Suosittelu annosmuutos siirryttäessä muusta metyylifenidaattihydrokloridilääkityksestä (mikäli saatavilla) Methylphenidate Sandoz -valmisteen käyttöön

Aiempi metyylifenidaattihydrokloridin vuorokausiannos	Suosittelu Methylphenidate Sandoz -valmisteen annos
5 mg metyylifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	18 mg kerran vuorokaudessa
10 mg metyylifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	36 mg kerran vuorokaudessa
15 mg metyylifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	54 mg kerran vuorokaudessa

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

Pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito lapsille ja nuorille

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

Annoksen pienentäminen ja käytön lopettaminen

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

Erityisryhmät

Aikuiset

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

Iäkkäät potilaat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Metyylifenidaattia ei ole tutkittu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoidossa yli 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Metyylifenidaattia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Metyylifenidaattia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Alle 6-vuotiaat lapset

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

Antotapa

Methylphenidate Sandoz otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin.

Methylphenidate Sandoz voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjän mahaan (ks. kohta 5.2).

Methylphenidate Sandoz niellään kokonaisena nesteen kera eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys metyyllifenidaatille tai joillekin kohdassa 6.1 kohdassa mainituille apuaineille.
- Glaukooma
- Feokromosytooma
- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta 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 vakava 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, verisuonipolkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville potilaille, ja lääkevalmisteen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun potilaan oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste on arvioitu erittäin huolellisesti. Lasten hoitoa harkittaessa oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste on arvioitava suhteessa lapsen ikään (6–18 vuotta).

Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta)

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Lapsilla ja nuorilla metyyllifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkehoitoa (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua (lapsilla), painoa ruokahalua, uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää säännöllisesti seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psyykkiset häiriöt on kerrottu alla 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 metyyllifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyylifenidaattihoidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan) potilaan oireiden arvioimiseksi. Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkkeen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

Käyttö iäkkäille potilaille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Metyylifenidaattia ei ole tutkittu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoidossa yli 65-vuotiailla potilailla.

Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille 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 metyyllifenidaattihoidon 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 metyyllifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Diastolisen ja systolisen verenpaineen kohoamista havaittiin myös aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavista aikuispotilaista saaduissa kliinisissä tutkimustiedoissa. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä. Terveydellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois etenkin silloin, kun lapsena/nuorena aloitettua hoitoa jatketaan aikuisiässä.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen. Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista.

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

välein. Metyylifenidaatin anto on lopetettava ja lähetettävä kardiologille on harkittava, jos potilaalla esiintyy toistuvasti mitattuna takykardiaa, rytmihäiriötä tai systolisen verenpaineen nousua (> 95. persenttiili).

Metyylifenidaatin käyttö on vasta-aiheista tiettyjen todettujen sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, **ellei 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 potilailla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkityksestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella potilaille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriötä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkkyyttään stimulanttilääkkeiden sympatomimeettisille vaikutuksille.

Aikuiset

Stimulanttilääkkeitä tavanomaisina annoksina aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön käyttäneillä aikuisilla on raportoitu äkkikuolemia, aivohalvauksia ja sydäninfarkteja. Stimulanttien merkitystä näiden aikuisilla todettujen tapausten suhteen ei tiedetä, mutta aikuisilla sydämen vakavien rakenteellisten poikkeavuuksien, sydänlihassairauksien, vakavien sydämen rytmihäiriöiden, sepelvaltimotaudin tai muiden vakavien sydänongelmien todennäköisyys on suurempi kuin lapsilla. Aikuisia, joilla on tällaisia poikkeavuuksia, ei myöskään yleensä pidä hoitaa stimulanttilääkkeillä.

Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat

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

Aivoverenkiertohäiriöt

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

Aivojen verisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä, kun potilas altistuu metyyllifenidaatille. On vain vähän näyttöä siitä, että suuremman riskin omaavat potilaat voidaan tunnistaa, ja oireiden ilmeneminen voi olla ensimmäinen viittaus taustalla olevaan sairauteen. Aikaisessa vaiheessa tehty diagnoosi, joka perustuu voimakkaaseen epäilyyn, voi mahdollistaa metyyllifenidaattihoidon nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyyllifenidaattihoidon 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. Ennen metyyllifenidaattihoidon aloitusta potilas on arvioitava mahdollisten olemassa olevien psyykkisten häiriöiden varalta ja hänen sukuanamneesinsa on selvitettävä psyykkisten häiriöiden osalta (ks. kohta 4.2). Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyyllifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

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

Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen

Tavanomaisilla annoksilla metyyllifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/tunto/kuuloharhat ja harhaluulot) potilailla, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa (ks. kohta 4.8). Jos maanisia tai psykoottisia oireita ilmenee, niiden mahdollinen yhteys metyyllifenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Metyylifenidaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aggressiivisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyyllifenidaattihoitoon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkäriin 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 metyyllifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyyllifenidaattihoitoon mahdollista lopettamista pitää harkita.

Nykimishäiriöt (tics)

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahenemista. Touretten oireyhtymän pahenemista on myös raportoitu (ks. kohta 4.8). Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja potilas on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyllifenidaattihoitoon aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja 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. Ahdistuneisuus on joillakin potilailla johtanut metyyllifenidaattihoitoon lopettamiseen. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on **seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto (mukaan lukien hoitamaton tyyppi I kaksisuuntaisen mielialahäiriön 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 ja säännöllinen seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psykykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kasvu

Lapsilla on metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista. Metyylifenidaattihoitoa saaneilla aikuisilla on raportoitu painonlaskua (ks. kohta 4.8).

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

Potilaan kasvua pitää seurata metyyllifenidaattihoidon aikana, ja pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön. Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua tilapäisesti keskeyttämään. Aikuisten painoa on seurattava säännöllisesti.

Kouristuskohtaukset

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

Priapismi

Metyylifenidaattivalmisteiden käytön yhteydessä on saatu ilmoituksia pitkittyneistä ja kivuliaista erektioista etenkin muutettaessa metyyllifenidaattihoito-ohjelmaa. Potilaiden, joille kehittyi poikkeuksellisen pitkään kestäviä tai toistuvia ja kivuliaita erektioita, olisi hakeuduttava välittömästi hoitoon.

Käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu, kun metyyllifenidaattia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa. Jos metyyllifenidaatin ja serotonergisen lääkevalmisteen samanaikainen käyttö on tarpeen, on tärkeää tunnistaa serotoniinioireyhtymän oireet ripeästi. Niitä voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelu, hypertermia), hermoston ja lihasten poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriöt, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Metyylifenidaatin käyttö on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää.

Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

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

Metyylifenidaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on todettu lääkeaine- tai alkoholiriippuvuus, koska käyttöön voi liittyä väärinkäytön, virheellisen käytön ja päihdekäyttöön luovuttamisen mahdollisuus. Pitkäaikainen metyyllifenidaatin väärinkäyttö voi aiheuttaa huomattavan toleranssin ja psyykkistä riippuvuutta, johon liittyy eriasteista epänormaalia käyttäytymistä. Psykoottisia episodeja voi ilmetä, etenkin parenteraalisen väärinkäytön yhteydessä.

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen pähteiden 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. Metyylifenidaatti ja muut stimulantit eivät välttämättä sovi sellaisille potilaille, joilla on suuri pähteiden väärinkäytön riski ja heidän kohdallaan pitää harkita muuta kuin stimulanttihoitoa.

Hoidon lopettaminen

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

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

Väsymystilat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

Metyylifenidaattilääkemuodon valinta

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

Lääkeaineiden seulonta

Tämä valmiste sisältää metyylyfenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä. Urheilijoiden on otettava huomioon, että tämän lääkevalmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Hematologiset vaikutukset

Metyylifenidaatin turvallisuutta pitkäaikaikäkäytössä ei täysin tunneta. Jos potilaalle kehittyy leukopenia, trombosytopenia, anemia tai muita muutoksia, kuten vakavaan munuais- tai maksasairauteen viittaavia muutoksia, hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. kohta 4.8).

Maha-suolikanavan tukkeumat

Koska Methylphenidate Sandoz -depottabletti 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 muutoutumattomien depotlääkevalmisteiden käytön yhteydessä.

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

Methylphenidate Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

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

On kuitenkin olemassa viitteitä siitä, että metyyylifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyyylifenidaattihoito aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annosta ja määrittää vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa (ja kumariinin osalta hyytymisajan).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Verenpainelääkevalmisteet

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainelääkevalmisteiden vaikutusta.

Käyttö verenpainetta kohottavien lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Käyttö alkoholin kanssa

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkkeiden, myös metyyylifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että yli 10 %:n alkoholipitoisuus lisää metyyylifenidaatin kumulatiivista vapautumista Methylphenidate Sandoz -valmisteesta. Löydöksen kliinistä merkitystä suun kautta otetun Methylphenidate Sandoz -valmisteen ja alkoholin yhteiskäytön jälkeiseen metyyylifenidaattialtistukseen ei tunneta. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

Käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu, kun metyyylifenidaattia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kanssa. Jos metyyylifenidaatin ja serotonergisen lääkkeen samanaikainen käyttö on tarpeen, on tärkeää tunnistaa serotoniinioireyhtymän oireet ripeästi (ks. kohta 4.4). Metyylifenidaatin käyttö on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää.

Käyttö halogenoitujen anesteettien kanssa

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

Käyttö keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien (esim. klonidiini) kanssa
Metyylifenidaatin ja klonidiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittatapahtumia, myös äkkikuolemia. Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien pitkäaikaisen yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

Käyttö dopaminergisten lääkevalmisteiden kanssa

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyyllifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:ta 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 imettävän lapsen ihmisen rintamaidon metyyllifenidaattipitoisuuksista 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 metyyllifenidaattihoidon. Mahdollista riskiä imettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyyllifenidaattihoidon tai pidäytyä metyyllifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koituvat hyödyt lapselle ja lääkeshoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Saataavilla ei ole tietoja metyyllifenidaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Nonkliinisisissä tutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty lapsilla, nuorilla ja aikuisilla tehdyissä depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen kliinissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyyliifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos depotvalmisteella ilmoitettujen ja muilla metyyliifenidaattivalmisteilla 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 ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio#, sinuiitti#				
Veri ja imukudos					Anemia [†] , leukopenia [†] , trombosytopenia, trombosytopeninen 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*				
Psykkiset häiriöt*	Unettomuus, hermos-	Mielialan horjuvuus, aggressio*,	Psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö- ja	Mania* [†] , desorientaatio, sukuvietin	Itsemurhayritys (myös toteutunut)	Harhat* [†] , ajatush

	tuneisuus	kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*†, masennus*#, ärtyneisyys, poikkeava käytös, mielialan vaihtelut, nykimisoireet*, hoidon alussa esiintyvä unettomuus#, alakuloisuus#, heikentynyt sukupuolivietti#, jännittyneisyys#, hampaiden narskuttelu (bruksismi)^, paniikkikohtaus#	tuntoharhat*, vihaisuus, itsemurha- ajatukset*, mieli- alan muutos, levottomuus†, itkuisuus, nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, logorrea, liikavalppaus, unihäiriö	häiriö, sekavuustila†	itsemurha) *†, ohimenevä masentunei- suus*, poikkeavat ajatukset, apatia†, itseään toistava käytös, ylikeskittymi- nen	äiriöt*, riippuv uus. Väärink äyttöä ja riippuv uutta on raportoi tu useam min välittö mästi lääkeai netta vapautt avilla lääkem uodoill a
Hermosto	Päänsär-ky	Heitehuimaus, dyskinesia, psikomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus, parestesiat#, jännityspään- särky#	Sedaatio, vapina†, letargia#		Kouristukset , koreoatetoidi set liikkeet, reversäbeli aivoinfarktist a johtuva neurologinen puutostila, maligni neuroleptioir e-yhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoit u ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkevalmiste ita, joten metyylifeni- daatin vaikutus on epäselvä)	Aivove renkiert o- häiriöt* † (kuten vaskulii tti, aivover envuot o, aivover enkiert o- tapahtu mat, aivoval timotu- lehdus, aivoval timotu- kos), Grand mal – kourist ukset*, migreen i†, dysfemi a
Silmät		Silmän mukautumis- kyvyn häiriöt#	Näön hämärtyminen†, kuivat silmät#	Akkommodaati ovaikkeudet, näkökyvyn häiriö, kahtena näkeminen		Mydria asi
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo)#				
Sydän*		Rytmihäiriö,	Rintakipu	Rasitusrinta-	Sydänpysäh	Suprav

		takykardia, sydämentykytys		kipu	dys, sydäninfarkti	entrikul aa- rinen takykar dia, bradyk ardia, kammio lisä- lyönnit [†] , lisälyön nit [†]
Verisuonisto*		Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot#		Aivovaltimo- tulehdus ja/tai -tukos, raajojen kylmyys [†] , Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Yskä, nielun ja kurkunpään kipu	Hengenahdistus [†] ,			Nenäve renvuot o
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvoin ti [†] , suun kuivumine n [†]	Ylävatsan kipu, ripuli, mahavaivat, oksentelu, ruoansulatus- häiriöt #	Ummetus [†]			
Maksa ja sappi		Suurentunut alaniiniamino- transferaasipitoi- suus#	Maksaentsyymiar vojen nousu		Poikkeava maksan toiminta, kuten akuutti maksan vajaatoiminta ja maksakooma, veren suurentunut alkaliinifosfa- taasiarvo, veren bilirubiiniarv on nousu †	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, liikahikoilu [†]	Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet	Makulaarinen ihottuma, eryteema	Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottum a	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihasten kireys#, lihaskouristukset#	Lihaskipu [†] , lihasnykäykset		Lihaskrampit	Leukalu kko [^]
Munuaiset ja			Verivirtsaisuus,			Virtsain

virtsatiet			tiheä virtsaaminen			kontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt#		Gynekomastia		Priapismi*, erektioiden lisääntyminen*, pitkittynyt erektio*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla*, väsymys†, ärtyisyys#, hermostuneisuudentunne#, 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, valkosolun määrän 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.

† Aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todettu haittavaikutus, jota raportoitiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla.

^ Aikuisien ADHD-tutkimusten perusteella laskettu esiintymistiheys (lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmoitettu näitä tapauksia).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Metyylifenidaatin pitkäkestoinen vapautuminen pitkäkestoisesti vaikuttavasta lääkemuodosta 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 yliannoksen 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: keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, 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 depotmuotoista metyyylifenidaattivalmistetta arvioitiin 321 pediatrialla potilaalla, joiden tila oli jo saatu tasapainoon ei-depotmuotoisella metyyylifenidaattivalmisteella, sekä 95 pediatrialla potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ei-depotmuotoisella valmisteella.

Kliinisissä tutkimuksissa pediatrialla potilailla depotvalmisteen 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. Depotmuotoisella metyyylifenidaattivalmisteella 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 depotmuotoisen metyyylifenidaattivalmisteen 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, depotmuotoinen metyyylifenidaattivalmiste oli numeerisesti parempi verrattuna lumelääkkeeseen, mutta ennalta määritettyjen vastekriteerien saavuttaneiden potilaiden osuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa depotmuotoisen metyyylifenidaattivalmisteen ja lumelääkkeen välillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Metyylifenidaatin imeytyminen on tehokasta. Aikuisille suun kautta annettuna metyyllifenidaattia sisältävän depottabletin päällyste liukenee, ja lääkeaineen ensimmäinen pitoisuushuippu saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluessa. Lääkeainekerroksesta vapautuu metyyllifenidaattia vähitellen seuraavien tuntien aikana. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6–8 tunnin kuluessa, minkä jälkeen plasman metyyllifenidaattipitoisuus pienenee vähitellen. Depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen ottaminen kerran vuorokaudessa vähentää huippu- ja vähimmäispitoisuuden välistä vaihtelua, joka liittyy kolmesti vuorokaudessa otettavan ei-depotmuotoisen metyyllifenidaatin käyttöön. Kerran vuorokaudessa otettavan depotvalmisteen imeytymisaste on yleisesti verrattavissa tavallisiin ei-depotmuotoisiin valmisteisiin.

Kun 36 aikuiselle annettiin depotmuotoista metyyllifenidaattivalmistetta 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).

Depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen farmakokineetikassa 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 metyyllifenidaattiannoksen jälkeen.

Kun depotmuotoista metyyllifenidaattivalmistetta annettiin kerta-annoksina aikuisille 18, 36 ja 54 mg/vrk, metyyllifenidaatin C_{\max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ olivat annosriippuvaisia.

Jakautuminen

Suun kautta otetun metyyllifenidaatin pitoisuus plasmassa pienenee aikuisilla bieksponeentiaalisesti. Kun depotmuotoista metyyllifenidaattivalmistetta otettiin suun kautta, metyyllifenidaatin puoliintumisaika oli aikuisilla noin 3,5 tuntia. Metyylifenidaatin ja sen metaboliittien proteiineihin sitoutuva osuus on noin 15 %. Metyylifenidaatin ilmeinen jakautumistilavuus on noin 13 litraa/kg.

Biotransformaatio

Metyylifenidaatti metaboloituu ihmisellä pääasiassa de-esterifioitumalla alfafenyylipiperidiinietikkahapoksi (PPA, noin 50-kertaisesti muuttumattoman lääkeaineen määrä), jonka farmakologinen aktiivisuus on vähäinen tai olematon. Aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen metabolia oli PPA:ksi metaboloitumisen osalta samanlainen kuin kolmesti vuorokaudessa otetun metyyllifenidaatin. Depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen metabolia on samanlainen kerta-annoksena ja toistuvina annoksina otettuna.

Eliminaatio

Aikuisilla metyyllifenidaatin eliminaation puoliintumisaika oli depotmuotoisen 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 alfafenyylipiperidiinietikkahappo (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 depotmuotoista metyyllifenidaattivalmistetta rasvaisen aamiaisen jälkeen tai tyhjään mahaan, ei lääkkeen farmakokineetikassa eikä farmakodynamiikassa havaittu muutoksia.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Terveillä aikuisilla depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen annokseen suhteutetun $AUC_{(0-\infty)}$: keskiarvo oli miehillä 36,7 ng*h/ml ja naisilla 37,1 ng*h/ml eikä näiden kahden ryhmän välillä havaittu eroja.

Etninen tausta

Terveillä aikuisilla, jotka saivat depotmuotoista metyyliifenidaattivalmistettä, annokseen suhteutettu $AUC_{(0-\infty)}$: arvo oli samanlainen eri etnisissä ryhmissä; otos on kuitenkin saattanut olla riittämätön, jotta etnisten ryhmien välinen farmakokineettinen vaihtelu olisi havaittu.

Ikä

Depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. 7–12 –vuotiailla lapsilla depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen annosten 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

Depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta. Ihmisille suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty metyyliifenidaatti metaboloitui laajalti ja noin 80 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan PPA:na. Koska munuaispuhdistuma ei ole tärkeä metyyliifenidaatin puhdistuman kannalta, munuaisten vajaatoiminnan oletetaan vaikuttavan vain vähän depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen 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. Metyyliifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten annosten pieninä kerrannaisina.

Raskaus, alkion/sikiön kehitys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Lääkeainetta sisältävä kerros

Polyetyleenioksidi

Sukkiinihappo

Povidoni (K25)

Butyylihydroksitolueeni

Steariinihappo

Lääkeaineen vapautumista edistävä kerros

Polyetyleenioksidi

Natriumkloridi

Povidoni (K25)

Butyylihydroksitolueeni

Punainen rautaoksidi (E172)

Steariinihappo

Kalvokerros

Selluloosa-asetatti

Poloksameeri 188

Lääkeaineen päällyste

Hypromelloosi

Sukkiinihappo

Kalvopäällyste

Kalvopäällysteseos, joka sisältää:

- laktoosimonohydraattia
- hypromelloosia
- titaanidioksidia (E171)
- makrogolia 4000
- mustaa rautaoksidia (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kesto aika purkin avaamisen jälkeen:

6 kuukautta

Säilytysolosuhteet purkin avaamisen jälkeen:

Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita

Säilytysohjeet purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Depottabletit on pakattu HDPE-purkkiin, jossa lapsiturvallinen polypropeenisoljiiin sekä kuivausainekapseli.

Pakkaus koot:

28, 30, 50, 56, 98, 100 tai 120 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30254

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methylphenidate Sandoz 27 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 27 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje depottablett innehåller 7,76 mg laktos (som monohydrat) och 0,51 mmol (11,7 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Ljusgrå, rund, filmdragerad tablett med en liten rund öppning på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylphenidate Sandoz 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 initieras och övervakas av en läkare som är specialiserad på behandling av ADHD, såsom en sakkunnig barnläkare eller en barn- och ungdomspsykiater.

Särskilda diagnostiska överväganden vid ADHD hos barn

Diagnos ska ställas enligt de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Bestyrkande från tredje part är önskvärt, och diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test.

Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av en läkare som är specialiserad på behandling av ADHD, såsom en sakkunnig barnläkare eller en barn- och ungdomspsykiater.

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

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

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. För dem som önskar ordinera en dos mellan 18 mg och 36 mg finns tablettstyrkan 27 mg tillgänglig.

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

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

Maximal daglig dos av Methylphenidate Sandoz är 54 mg.

Dosering

Patienter som inte tidigare behandlats med metylfenidat:

Methylphenidate Sandoz 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 ska utföras av ansvarig läkare för att undvika onödigt höga doser av metylfenidat. Den rekommenderade startdosen av Methylphenidate Sandoz till patienter som inte

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

Patienter som behandlas med metylfenidat:

Den rekommenderade startdosen av Methylphenidate Sandoz 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 metylfenidathydrokloridprodukter, när tillgängligt, till Methylphenidate Sandoz:

Tidigare dygnsdos av metylfenidathydroklorid	Rekommenderad dos av Methylphenidate Sandoz
5 mg metylfenidat 3 gånger/dag	18 mg en gång/dag
10 mg metylfenidat 3 gånger/dag	36 mg en gång/dag
15 mg metylfenidat 3 gånger/dag	54 mg en gång/dag

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. Hos barn och ungdomar avslutas metylfenidatbehandling vanligtvis under eller efter puberteten. Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till patienter 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 dosen minskas eller sättas ut.

Särskilda populationer

Vuxna

Hos ungdomar vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som har tydlig nytta av behandlingen, kan det vara lämpligt att fortsätta behandlingen i vuxen ålder. Det är dock inte lämpligt att påbörja behandling med metylfenidat hos vuxna (se avsnitt 5.1).

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp. Metylfenidat har inte studerats vid behandling av ADHD hos patienter som är äldre än 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Metylfenidat har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Metylfenidat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Barn under 6 år

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

Administreringsätt

Methylphenidate Sandoz tas oralt en gång om dagen på morgonen.

Methylphenidate Sandoz kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2)

Methylphenidate Sandoz ska sväljas hela tillsammans med vätska och får inte tuggas, delas eller krossas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metylfenidat 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 dagar 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 patienter med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av patientens symtom. När behandling av barn övervägs måste svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom bedömas i förhållande till barnets ålder (6–18 år).

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. För barn och ungdomar avslutas metylfenidatbehandling 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 (barn), vikt, 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) 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 patientens tillstånd (hos barn företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp. Metylfenidat har inte studerats vid behandling av ADHD hos patienter som är äldre än 65 år.

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. Ökningar i diastoliska och systoliska blodtrycksvärden observerades även i kliniska studier på vuxna patienter med ADHD. 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. Behandlingen med metylfenidat ska avbrytas hos patienter som vid upprepade mätningar haft takykardi, arytm eller ökat systoliskt blodtryck (> 95:e percentilen), och remiss till en kardiolog ska övervägas.

Användning av metylfenidat är kontraindicerat vid vissa existerande kardiovaskulära sjukdomar **såvida inte råd har erhållits av specialist i hjärtsjukdomar (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 patienter, 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 patienter 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.

Vuxna

Plötslig död, stroke och hjärtinfarkt har rapporterats hos vuxna som behandlas med för ADHD vanliga doser stimulerande läkemedel. Även om stimulantias roll hos vuxna i dessa fall är okänd har vuxna en större sannolikhet än barn att uppvisa allvarliga kardiella strukturavvikelse, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmavvikelse, kranskärslsjukdom eller andra allvarliga hjärtproblem. Vuxna med sådana avvikelser ska i allmänhet heller inte behandlas med 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, paralys och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

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

Psykiska störningar

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Innan behandling med metylfenidat påbörjas ska patienten undersökas avseende eventuella befintliga psykiska störningar, och uppgifter om familjär förekomst av psykiska störningar ska samlas in (se avsnitt 4.2). Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

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

Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom

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

Uppträdande av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska symtom (syn-/känsl-/hörselhallucinationer och vanföreställningar) eller mani hos patienter utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av metylfenidat vid normala doser (se avsnitt 4.8). Om maniska eller psykotiska 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.

Självmodstendens

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

Tics

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärring av motoriska och verbala tics. Förvärring av Tourettes syndrom har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom 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. 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 samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av självmord, bipolär sjukdom och depression. **Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas med avseende på symtom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.**

Tillväxt

Måttligt nedsatt viktökning och fördröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat. Viktminskning har rapporterats vid behandling med metylfenidat hos vuxna (se avsnitt 4.8).

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. Hos vuxna ska vikten kontrolleras regelbundet.

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-

avvikelser utan epileptiska anfall samt, i sällsynta fall, hos patienter utan epileptiska anfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelser. 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 tillsammans med serotonerga läkemedel

Serotonergt syndrom har rapporterats efter samtidig administrering av metylfenidat och serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är berättigad är det viktigt att symtom på serotonergt syndrom snabbt upptäcks. Symtomen kan innefatta förändrad psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, svängande blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, dålig koordination, stelhet), och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Metylfenidat måste sättas ut så snabbt som möjligt vid misstänkt serotonergt syndrom.

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 trotssyndrom 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 sätts ut eftersom detta kan demaskera depression eller kronisk överaktivitet. Vissa patienter kan kräva långvarig uppföljning.

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

Trötthet

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

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 immunanalytisk metod. Idrottsutövare måste vara medvetna om att detta läkemedel kan ge positivt utslag i dopningstester.

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 (se avsnitt 4.8).

Potentiell gastrointestinal obstruktion

Eftersom Methylphenidate Sandoz-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 Sandoz endast användas av patienter som kan svälja tabletten hel. Patienterna ska informeras om att Methylphenidate Sandoz 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 den aktiva substansen med kontrollerad hastighet. Tablett skalet elimineras från kroppen. Patienterna ska inte bry sig om ifall de ibland ser något som liknar en tablett avföringen.

Methylphenidate Sandoz innehåller laktos och natrium

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 depottablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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, antik CONVulsiva 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 plasmakoncentrationen av den aktiva substansen (respektive koagulationstider för kumarin).

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel mot hypertoni

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

Användning med 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-selektiva, irreversibla MAO-hämmare (pågående behandling eller behandling under de senaste 14 dagarna) (se avsnitt 4.3).

Användning med alkohol

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. *In vitro*-data tyder på att alkoholkoncentrationer över 10 % ökar den kumulativa frisättningen av metylfenidat från Methylphenidate Sandoz. Den kliniska betydelsen av detta fynd för exponeringen av metylfenidat efter oralt intag av Methylphenidate Sandoz i kombination med alkohol är okänd. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

Användning med serotonerga läkemedel

Serotonergt syndrom har rapporterats efter samtidig administrering av metylfenidat och serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är berättigad är det viktigt att symptom på serotonergt syndrom snabbt upptäcks (se avsnitt 4.4). Metylfenidat måste sättas ut så snabbt som möjligt vid misstänkt serotonergt syndrom.

Användning med halogenerade anestesimedel

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

Användning med centralt verkande alfa-2-agonister (t.ex. klonidin)

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

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

Ett beslut måste 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

Det finns inga tillgängliga humandata avseende effekten av metylfenidat på fertilitet. Inga relevanta effekter har observerats i icke-kliniska studier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsigheit och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Det kan ha en 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 ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

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

Klassificering av organ-system	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit, luftvägsinfektion [#] , bihåle-inflammation [#]				

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 eruption			
Metabolism och nutrition*		Anorexi, minskad aptit [†] , måttligt reducerad viktuppgång och långdtillväxt under långvarig användning hos barn*				
Psykiska störningar*	Sömlöshet, nervositet	Affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest [†] , depression ^{##} , irritabilitet, onormalt beteende, humörsvingningar, 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 [†]	Självmordsförsök (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 bortfalls-symtom, malignt neuroleptika syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar).	Cerebrovaskulära stömingar* [†] (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän [†] , stamning
Ögon		Ackommodationsstöming [#]	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 [†]
Blodkärl*		Hypertoni	Värmevallningar [#]		Cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla [†] , Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné [†]			Epistaxis

Magtarmkanalen	Illamående, † muntorrhet †	Övre buksmärta, diarré, bukbesvär, kräkningar, dyspepsi [#]	Förstoppning †			
Lever och gallvägar		Ökning av alaninaminotransferas [#]	Ökning av leverenzymerna		Onormal leverfunktion inklusive akut leversvikt, leverkoma, ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet [†]	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, klåda, utslag, urtikaria, hyperhidros [†]	Angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	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 erektion*, förlängd erektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn*, trötthet [†] , irritabilitet [#] , nervositet [#] , asteni [#] , törst [#]	Bröstmärta		Plötslig kardiell död*	Obehagskänsla i bröstet [†] , hyperpyrexia
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning*	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 och ungdomar. Kan också vara relevant för barn och ungdomar.
- † Biverkningar som observerats i kliniska prövningar med vuxna patienter och som rapporterades i en högre frekvens än hos barn och ungdomar.
- ^ 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

Säkerhet- 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, hyperpyrexia, 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 hyperpyrexia.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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 pediatrika patienter som tidigare behandlats med preparat innehållande metylfenidat med omedelbar frisättning och hos 95 pediatrika patienter vilka inte tidigare behandlats med preparat innehållande metylfenidat med omedelbar frisättning.

Kliniska studier på pediatrika patienter 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 depottabletter 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 Farmakokinetiska 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} $6,8 \pm 1,8$ (h), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng*h/ml), och $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

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 18 mg depottablett.

Efter administrering av metylfenidat depottablett i engångsdoser om 18, 36 och 54 mg/dag till vuxna, var C_{\max} och $AUC_{(0-\text{inf})}$ 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-fenyl-piperidinättiksyra (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-fenyl-piperidinättiksyra (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*h/ml hos män och 37,1 ng*h/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 uppmätts för metylfenidat depottablett efter 18, 36 och 54 mg (medelvärde±standardavvikelsen): 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*h/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 leverinsufficiens med metylfenidat depottabletter saknas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudier under hela levnadstiden på mus och råttor noterades ett ökat antal maligna levertumörer endast på hamnöss. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Metylfenidat påverkade inte reproduktionsförmåga eller fertilitet vid låga multipler av klinisk dos.

Graviditet, embryonal /fosterutveckling

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lager som innehåller aktiv substans

Polyetenoxid
Bärnstenssyra
Povidon (K25)
Butylhydroxitoluen
Stearinsyra

Lager som frigör aktiv substans

Polyetenoxid
Natriumklorid
Povidon (K25)
Butylhydroxitoluen
Röd järnoxid (E172)
Stearinsyra

Membranlager

Cellulosa-acetat
Poloxamer 188

Dragering med aktiv substans

Hypromellos
Bärnstenssyra

Filmdragering

Filmdragering som innehåller:

- laktosmonohydrat
- hypromellos
- titandioxid (E171)
- makrogol 4000
- svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet:

6 månader

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet:

Förvara vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
För förvaring efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depottabletterna är förpackade i HDPE-burkar med barnskyddande polypropen-skruvlock (PP-skruvlock), som innehåller torkmedel.

Förpackningsstorlek:
28, 30, 50, 56, 98, 100, 120 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30254

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.11.2012
Datum för den senaste förnyelsen: 23.07.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.12.2023