

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RITALIN 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
RITALIN 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
RITALIN 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
RITALIN 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
RITALIN 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tai 60 mg metyylifenidaattihydrokloridia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

10 mg: yksi kapseli sisältää 56 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4).  
20 mg: yksi kapseli sisältää 113 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4).  
30 mg: yksi kapseli sisältää 169 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4).  
40 mg: yksi kapseli sisältää 226 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4).  
60 mg: yksi kapseli sisältää 339 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4).  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova

Ritalin 10 mg: kapseli, jossa vaaleanruskea kapselin hattuosa, jossa merkintä NVR ja valkoinen runko-osa, jossa merkintä R10  
Ritalin 20 mg: valkoinen kapseli, jossa merkintä NVR kapselin hattuosassa ja merkintä R20 runko-osassa.  
Ritalin 30 mg: keltainen kapseli, jossa merkintä NVR kapselin hattuosassa ja merkintä R30 runko-osassa.  
Ritalin 40 mg: vaaleanruskea kapseli, jossa merkintä NVR kapselin hattuosassa ja merkintä R40 runko-osassa.  
Ritalin 60 mg: kapseli, jossa on vaaleanruskea läpinäkymätön hattuosa, jossa merkintä NVR, ja keltainen läpinäkymätön runko-osa, jossa merkintä R60.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

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

Ritalin säädellysti vapauttavat kapselit on tarkoitettu aikuisilla esiintyvän ADHD:n hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa.

##### *Lapsilla esiintyvän ADHD:n diagnostiikassa erityisesti huomioitavia seikkoja*

Hoito pitää toteuttaa lapsuusajan käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa (esim. lastenlääkäri, lasten- tai nuorisopsykiatri tai lastenneurologi). Taudinmääritys tehdään DSM-

tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmäärittäystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

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

ADHD:n kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöoireista kärsivillä lapsilla. 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 ADHD:sta kärsiville lapsille ja lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

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

#### *Aikuisilla esiintyvän ADHD:n diagnostiikassa erityisesti huomioitavia seikkoja*

Hoito pitää aloittaa ja toteuttaa käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa (esim. nuorisopsykiatri, psykiatri tai neurologi). Taudinmäärittäminen on tehtävä DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. ADHD:sta kärsivillä aikuisilla tyypillisesti esiintyviä oireita ovat levottomuus, kärsimättömyys ja tarkkaamattomuus. Ylivilkkauden kaltaiset oireet heikentyvät yleensä ikääntymisen myötä mahdollisesti sopeutumisen, hermoston kehittymisen ja itselääkinnän vuoksi. Tarkkaamattomuuden oireet ja niiden aiheuttama haitta ovat merkittäviä aikuisilla esiintyvässä ADHD:ssa.

Aikuisten taudinmäärittäykseen pitää sisältyä jäsennelty potilashaastattelu vallitsevien oireiden määrittämiseksi. Lapsuudessa esiintynyt ADHD-oireilu on määritettävä takautuvasti (asiakirjoista tai asianmukaisia, jäsenneltyjä kyselyjä / haastatteluja käyttäen). Taudinmäärittäystä ei saa perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Päätöksen stimulanttien käytöstä aikuisella pitää perustua erittäin perusteelliseen arviointiin ja diagnoosi edellyttää kohtalaisia tai vaikeaa-asteisia, useampaan eri elämänalueeseen vaikuttavia toiminnallisia häiriöitä ainakin kahdella eri elämän osa-alueella (esim. sosiaalinen kanssakäyminen, opiskelun onnistuminen ja/tai toiminta työelämässä).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

**Suositellaan, että lääke määrää vain tarkkaavaisuus- ja ylivilkkäushäiriön (ADHD) hoitoon perehtynyt lastentautilien, lastenpsykiatrian, nuorisopsykiatrian, lastenneurologian, psykiatrian tai neurologian erikoislääkäri.**

#### Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

Potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava ennen lääkityksen määräämistä. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaaminen. Potilaan sairauskertomukseen pitää kirjata tiedot samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä, aiemmista ja nykyisistä muista sairauksista ja psyykkisistä häiriöistä tai oireista sekä tiedot suvussa esiintyneistä äkillisistä sydänkuolemista tai selittämättömistä kuolemista.

Lapsilla 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.
- Lasten pituus, paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein kasvukäyrästöön.
- Aikuisten paino kirjataan säännöllisesti.
- 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 metyylyfenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

#### Annostus

##### *Annoksen suurentaminen*

Kun metyylyfenidaattihoito aloitetaan, annos on säädettävä huolellisesti. Lapsilla lääkitys aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella. Aikuisilla lääkitys voidaan aloittaa 20 mg:lla.

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

Lääkehoito on lopetettava, jos oireet eivät lievene, vaikka lääkettä on käytetty kuukauden ajan annostusta asianmukaisesti muuttaen.

Jos oireet pahenevat tai muita haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

On käytettävä matalinta päivittäistä annostusta, jolla saavutetaan riittävä hoitovaste.

Annostusajankohta on pyrittävä sovittamaan mahdollisimman hyvin siihen vuorokaudenaikaan, jolloin ADHD-oireita eniten esiintyy. Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita ei pidä ottaa liian myöhään aamulla, sillä se voi aiheuttaa univaikeuksia.

##### *Lapset (yli 6-vuotiaat) ja nuoret*

Pitkävaikutteiset Ritalin säädellysti vapauttavat kapselit annetaan suun kautta kerran päivässä aamuisin. Suositeltu aloitusannos on yksi Ritalin 20 mg säädellysti vapauttava kapseli. Jos kliinisen arvion mukaan tarvitaan pieni aloitusannos, hoito voidaan aloittaa 10 mg metyylyfenidaattia sisältävällä säädellysti vapauttavalla valmisteella. Vaihtoehtoisesti hoidon voi aloittaa lyhytvaikutteisilla Ritalin 10 mg -tableteilla (erityislupavalmiste) ja nostaa annosta tämän lääkemuodon suositusten mukaisesti. Metyylyfenidaatin suurin suositeltu vuorokausiannos on 60 mg.

Jos lääkevaikutus heikkenee liian aikaisin illalla, voi ilmetä käytöshäiriöitä ja/tai nukahtamisvaikeuksia. Pieniannoksinen lyhytvaikutteinen Ritalin-annos voi lievittää ongelmaa.

Tällöin on harkittava saadaanko riittävä vaste aikaan kahdesti päivässä annosteltavalla lyhytvaikutteisella metyylyfenidaatilla.

Pienen, illalla otettavan lyhytvaikutteisen metyylyfenidaattiannoksen hyötyjä ja haittoja suhteessa nukahtamisvaikeuksiin on harkittava tarkoin.

Hoitoa Ritalin säädellysti vapauttavilla kapseleilla ei pidä jatkaa, jos tarvitaan ylimääräinen lyhytvaikutteinen 10 mg:n metyyliifenidaattiannos, ellei vastaavaa aamiaisen/lounaan aikaan otettua lisäannosta tarvittu myös hoidettaessa tavanomaisella lyhytvaikutteisella valmisteella.

#### *Aikuiset*

Ritalin säädellysti vapauttavat kapselit otetaan suun kautta kerran päivässä, yleensä aamuisin. Ajankohtaa voi sovittaa potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Mahdollisten unihäiriöiden ennaltaehkäisemiseksi lääkettä ei kuitenkaan pidä ottaa liian myöhään päivästä.

Annos on säädettävä yksilöllisesti. Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla saavutetaan tyydyttävä oireiden hallinta.

Ritalin-valmisteista vain säädellysti vapauttavia kapseleita voi käyttää aikuisten ADHD:n hoitoon. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 80 mg, eikä sitä tule ylittää.

Metyyliifenidaattia ensimmäistä kertaa käyttävät potilaat (ks. kohta 5.1): Suositeltu Ritalin aloitusannos on 20 mg kerran päivässä potilailla, joilla ei ole metyyliifenidaattia käytössä. Aikuisten Ritalin-annosta voidaan tarvittaessa säätää viikon välein 20 mg kerrallaan.

Potilaat, jotka siirtyvät lapsuusajan metyyliifenidaattihoidosta aikuisiän hoitoon: Hoitoa voidaan jatkaa käytössä olevalla vuorokausiannoksella. Jos potilaalla on aiemmin ollut käytössä lyhytvaikutteinen lääkevalmiste, siirtyminen pitkävaikutteisen valmisteen suositeltuun annokseen on tehtävä ”Potilaan lääkityksen vaihtaminen Ritalin säädellysti vapauttaviin kapseleihin”-kohdan mukaisesti (ks. alla).

#### ADHD:n hoidon ajoittainen arviointi

Ritalinin käyttö pitää keskeyttää ajoittain potilaiden tilan arvioimiseksi. Potilaan tilan paraneminen voi jatkua, kun hoito keskeytetään väliaikaisesti tai kokonaan. Hoito voidaan tarvittaessa aloittaa uudestaan ADHD-oireiden saamiseksi hallintaan.

Metyyliifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. ADHD:ta sairastavien lapsipotilaiden hoito voidaan yleensä lopettaa murrosiän aikana tai sen jälkeen.

#### Antotapa

Ritalin säädellysti vapauttavat kapselit otetaan suun kautta kerran päivässä aamuisin.

Ritalin voidaan ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjään mahaan. Kapselit niellään kokonaisina, tai sisältö voidaan ripotella pieneen määrään ruokaa (ks. tarkat ohjeet alla).

Säädellysti vapauttavan kapselin sisältöä ei saa murskata, pureskella eikä jakaa useisiin antokertoihin.

#### Lääkkeenotto ripottelemalla ruoan sekaan

Säädellysti vapauttavat kapselit voidaan avata varovasti ja rakeet ripotella löysän ruoan päälle (esimerkiksi omenasose). Ruoka, johon kapselin sisältö sekoitetaan, ei saa olla lämmintä, sillä tämä voi vaikuttaa lääkeaineen vapautumisominaisuuksiin. Lääkkeen ja ruuan sekoitus pitää nauttia heti kokonaisuudessaan, eikä sitä pidä säilyttää.

#### Lääkityksen vaihtaminen pitkävaikutteiseen Ritalin-valmisteeseen

Pitkävaikutteisilla Ritalin 20 mg säädellysti vapauttavilla kapseleilla, jotka annetaan päivittäin kerta-annoksena ja lyhytvaikutteisilla Ritalin 10 mg tableteilla (erityislupavalmiste), jotka annetaan 2 kertaa päivässä, on samanlainen biologinen hyötyosuus.

Pitkävaikutteisten Ritalin säädellysti vapauttavien kapseleiden suositusannos on sama kuin kokonaisvuorokausiannos nopeavaikutteista valmistetta käytettäessä, eikä annos saa olla suurempi kuin 60 mg lapsilla ja 80 mg aikuisilla. Esimerkkejä on esitetty taulukossa 1:

## Taulukko 1

<i>Aikaisempi metyyliifenidaattiannos</i>	<i>Suositusannos Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita</i>
10 mg 2 kertaa päivässä	20 mg kerran päivässä
15 mg 2 kertaa päivässä	30 mg kerran päivässä
20 mg 2 kertaa päivässä	40 mg kerran päivässä

Muiden metyyliifenidaattivalmisteiden kohdalla on käytettävä kliinistä harkintaa aloitusannosta valittaessa.

Metyyliifenidaatin korkein vuorokausiannos ADHD:n hoidossa on 60 mg lapsilla ja 80 mg aikuisilla.

### Pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyyliifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu lapsilla ja nuorilla suoritetuissa, järjestelmällisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Metyyliifenidaatin pitkäaikaisturvallisuutta ei myöskään ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla.

Metyyliifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyliifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) potilailla, joilla on ADHD, hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkkeitä.

Metyyliifenidaattihoiton 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.

### Annoksen pienentäminen ja käytön lopettaminen

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

### Aikuiset

Ainoastaan Ritalin säädellysti vapauttavat kapselit on rekisteröity aikuisilla esiintyvän ADHD:n hoitoon. Tiedot turvallisuudesta ja tehosta aikuisten hoidossa ovat riittämättömät Ritalinin muiden lääkemutojien osalta.

### lääkäät

Metyyliifenidaattia ei pidä käyttää iäkkäiden potilaiden hoitoon, sen turvallisuuteen ja tehoon liittyvien seikkojen vuoksi. Ritalinin käyttöä ei ole tutkittu yli 60-vuotiailla ADHD-potilailla.

### Pediatriset potilaat

#### Alle 6-vuotiaat lapset

Metyyliifenidaattia ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon sen turvallisuuteen ja tehoon liittyvien seikkojen vuoksi.

### Maksan vajaatoiminta

Ritalinin käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla, joten varovaisuuteen on syytä hoidettaessa tällaisia potilaita.

### Munuaisten vajaatoiminta

Ritalinin käyttöä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten varovaisuuteen on syytä hoidettaessa tällaisia potilaita.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Glaukooma.
- Feokromosytooma.
- Käyttö yhdessä 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, rasisurintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöistä johtuvat sairaudet.
- Aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

##### Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta)

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

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

##### Iäkkäät

Metyylifenidaattia ei pidä käyttää iäkkäiden potilaiden, sen turvallisuuteen ja tehoon liittyvien seikkojen vuoksi. Ritalinin käyttöä ADHD:n hoitoon ei ole tutkittu yli 60-vuotiailla potilailla.

##### Käyttö alle 6-vuotiaille pediatriksille potilaille

Metyylifenidaattia ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon sen turvallisuuteen ja tehoon liittyvien seikkojen vuoksi.

##### 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 malignantit 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 potilalla metyyliifenidaattihoidon aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasisurintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

ADHD:ta sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyliifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään.

Myös aikuisilla ADHD-potilailla suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin muutoksia systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa. Muutokset olivat kuitenkin pienempiä (noin 2-3 mmHg kontrolliryhmään verrattuna) kuin lapsilla ja nuorilla. Kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä, mutta terveydellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois. **Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen.** Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyyliifenidaattihoito on vasta-aiheista. Ks. ”ADHD aikuisilla” kohdassa 5.1.

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

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

Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänviat tai muut vakavat sydänsairaudet

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

Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat

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

Aivoverenkiertohäiriöt

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

Aivojen verisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä kun potilas altistuu metyyliifenidaatille. On vain vähän näyttöä siitä, että suuremman riskin omaavat potilaat voidaan tunnistaa, ja oireiden ilmeneminen voi olla ensimmäinen viittaus taustalla olevaan sairauteen. Aikaisessa vaiheessa tehty diagnoosi, joka perustuu voimakkaaseen epäilyyn, voi mahdollistaa metyyliifenidaattihoidon nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyyliifenidaattihoidon aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön, puheen, kielen tai muistin heikentyminen.

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

### Psykkiset häiriöt

ADHD:hen liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyylifenidaattia 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 lääkäriissä 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 metyylifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) potilaille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa. Jos maanisia tai psykoottisia oireita ilmenee, niiden mahdollinen yhteys metyylifenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

### Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyylifenidaattihoidon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkäriissä käynnillä. Lääkäriin on arvioitava annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, pitäen mielessä, että annoksen titraaminen suuremmaksi tai pienemmäksi voi olla tarpeen. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

### Itsemurhataipumus

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ADHD:n lääkehoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyylifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyylifenidaattihoidon mahdollista lopettamista pitää harkita.

### Nykimishäiriöt (tics)

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

### Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys

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

### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot

Metyylifenidaatin käytössä ADHD:n hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntaisen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyyppi I kaksisuuntaisen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyylifenidaattihoiton aloittamista potilaat, joilla on samanaikaisia masennusoireita, pitäisi tutkia riittävän tarkasti sen selvittämiseksi, onko heillä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski. Tällaiseen tutkimukseen pitäisi kuulua yksityiskohtainen psykiatristen taustatietojen,



kuten suvussa aiemmin esiintyneiden itsemurhien, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen, tarkka selvittäminen. **Näiden potilaiden tarkka ja säännöllisesti seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärissä käynnillä.**

#### Priapismi

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

#### Kasvu

Lapsilla on metyyliifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu kohtalaista painonkehityksen ja pituuskasvun hidastumista. Aikuisilla Ritalinin käytön yhteydessä on raportoitu painonlaskua.

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

**Lapsipotilaiden kasvua pitää seurata metyyliifenidaattihoiton aikana. Pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästään.** Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua tilapäisesti keskeyttämään.

#### Kouristuskohtaukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyliifenidaattia 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, metyyliifenidaatin käyttö on lopetettava.

#### Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

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

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

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

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen päihdeiden väärinkäyttö pitäisi ottaa huomioon, kun harkitaan ADHD:n 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 päihdeiden väärinkäytön riski ja heidän kohdallaan pitää harkita muuta kuin stimulanttihoitoa.

#### Hoidon lopettaminen

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

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

### Väsymytilat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

### Apuaine: sakkaroosi

Tämä valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Metyylifenidaattilääkemuodon valinta

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyylyfenidaattivalmisteen ja lääkemuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta. Ritalin-valmisteista vain säädellysti vapauttavia kapseleita voi käyttää aikuisten ADHD:n hoitoon.

### Lääkeaineiden seulonta

Tämä lääkevalmiste sisältää metyylyfenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

### Hematologiset vaikutukset

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyylyfenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n indusorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyylyfenidaatin farmakokinetiikkaan. Käänteisesti metyylyfenidaatin 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 metyylyfenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyylyfenidaattihoito aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annostusta ja määrittää plasman lääkeainepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisaika).

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Verenpainelääkkeet*

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainelääkkeiden vaikutusta.

#### *Käyttö verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa*

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

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

### *Alkoholi*

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

Erittäin korkeiden veren alkoholipitoisuuksien yhteydessä tämän lääkevalmisteen farmakokineettinen profiili saattaa muuttua kohti välittömästi lääkeainetta vapauttavien valmisteiden profiilia.

### *Anestesia-aineet*

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

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

Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien pitkäaikaisen yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

### *Dopaminergiset lääkkeet*

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyyylifenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkkeiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa. Koska metyyylifenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyyylifenidaatin 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 metyyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta ja erityisesti sikiön takykardiaa ja hengitysvaikeuksia on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä spontaanisti ilmoitetuissa tapauksissa.

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. Kaneilla metyyylifenidaatti on mahdollisesti teratogeeninen.

### Imetys

Metyylifenidaattia on löydetty metyyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

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

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

### Hedelmällisyys

Tietoja metyyylifenidaatin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Uros- ja naarashiirillä suoritetuissa kokeissa metyyylifenidaatti ei heikentänyt eläinten hedelmällisyyttä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Ritalin-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä sekä kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyyliifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Ritalin-valmisteella ilmoitettujen ja metyyliifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi. Taulukko pätee lapsiin, nuoriin ja aikuisiin potilaisiin.

Esiintymistiheydet:

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Infektiot</b>	
Yleinen	nasofaryngiitti
Melko harvinainen	maha-suolitulehdus <sup>3</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen	anemia, leukopenia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura
Tuntematon	pansytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	yliherkkyysoireet kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelot, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina <sup>1</sup> , ihottumat ja äkillinen ihottuma <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus<sup>1</sup></b>	
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu <sup>2</sup>
Yleinen	anoreksia, kohtalaisesti heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvu pitkäaikaiskäytössä lapsilla <sup>1</sup>
<b>Psykkiset häiriöt<sup>1</sup></b>	
Hyvin yleinen	unettomuus, hermostuneisuus
Yleinen:	anoreksia, tunteiden latistuminen, aggressio <sup>1</sup> , kiihtyneisyys <sup>1</sup> , ahdistuneisuus <sup>1</sup> , masennus <sup>1</sup> , ärtyneisyys, poikkeava käytös, levottomuus <sup>2</sup> , unihäiriö <sup>2</sup> , alentunut sukupuoli- <sup>3</sup> , paniikkikohtaus <sup>3</sup> , stressi <sup>3</sup> , bruksismi*
Melko harvinainen	psykoottiset häiriöt <sup>1</sup> , kuulo-, näkö- ja tuntohäiriöt <sup>1</sup> , vihaisuus, itsemurha-ajatukset <sup>1</sup> , mielialan muutos, mielialan vaihtelut, itkuisuus, nykimisoireet <sup>1</sup> , nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen <sup>1</sup> , liikavalppaus, jännittyneisyys <sup>3</sup>
Harvinainen	mania <sup>1</sup> , desorientaatio, sukuvietin häiriö
Hyvin harvinainen	itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha) <sup>1</sup> , ohimenevä masentuneisuus <sup>1</sup> , poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen
Tuntematon	harhat <sup>1</sup> , ajatushäiriöt <sup>1</sup> , sekavuustila, riippuvuus. väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkeainetta

	vapauttavilla lääkemuodoilla, logorrea, dysfemia
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	päänsärky
Yleinen	vapina <sup>2</sup> , heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus
Melko harvinainen	sedaatio, liikkumispakko <sup>5</sup>
Hyvin harvinainen	kouristukset, koreoatetoidiset liikkeet, aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit olivat huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyliifenidaatin vaikutus on epäselvä).
Tuntematon	aivoverenkiertohäiriöt <sup>1</sup> (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivovaltimotulehdus, aivovaltimotukos), Grand mal-kouristukset <sup>1</sup> , migreeni
<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	kahtena näkeminen, näön hämärtyminen
Harvinainen	akkommodaatiovaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö
<b>Sydän<sup>1</sup></b>	
Yleinen	rytmihäiriö, takykardia, sydämentykytys
Melko harvinainen	rintakipu
Harvinainen	rasitusrintakipu
Hyvin harvinainen	sydänpysähdys, sydäninfarkti
Tuntematon	supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit
<b>Verisuonisto<sup>1</sup></b>	
Yleinen	kohonnut verenpaine, raajojen kylmyys <sup>2</sup>
Hyvin harvinainen	aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, Raynaud'n oireyhtymä
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	yskä, nielun ja kurkunpään kipu, hengenahdistus <sup>2</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	pahoinvointi <sup>2</sup> , suun kuivuus <sup>2</sup>
Yleinen	ruokahaluttomuus (yleensä ohimenevä), vatsakipu, ripuli, epämukava olo vatsassa ja oksentelu (edellä mainittuja esiintyy tavallisesti hoidon alussa ja ne vähenevät otettaessa lääke ruoan kanssa), ruoansulatushäiriöt <sup>3</sup> , dyspepsia <sup>3</sup> , hammaskipu <sup>3</sup>
Melko harvinainen	ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinainen	maksaentsyymiarvojen nousu
Hyvin harvinainen	poikkeava maksan toiminta, kuten maksakooma
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleinen	liikahikoilu <sup>2</sup> , hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Melko harvinainen	angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet
Harvinainen	makulaarinen ihottuma, eryteema
Hyvin harvinainen	erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen	nivelkipu
Melko harvinainen	lihaskipu, lihasnykäykset, lihaskireys <sup>3</sup>
Hyvin harvinainen	lihaskrampit
Tuntematon	leukalukko*
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Melko harvinainen	verivirtsaisuus
Tuntematon	virtsa inkontinenssi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Harvinainen	gynekomastia

Tuntematon	erektiohäiriöt; priapismi, erektioiden lisääntyminen ja pitkittynyt erektio
<b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla <sup>1</sup> , hermostuneisuuden tunne <sup>3</sup> , väsymys <sup>2</sup> , jano <sup>3</sup>
Melko harvinainen	rintakipu
Hyvin harvinainen	äkillinen sydänkuolema <sup>1</sup>
Tuntematon	rintakehän vaivat, erittäin korkea kuume
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen) <sup>1</sup> , painon lasku <sup>1</sup>
Melko harvinainen	sydämen sivuääni <sup>1</sup> , maksaentsyymiarvojen nousu
Hyvin harvinainen	suurentunut alkaliinifosfaasiarvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama

<sup>1</sup> Ks. kohta 4.4

<sup>2</sup> Esiintyvyys niissä aikuisilla tehdyissä kliinissä tutkimuksissa, joissa lääkehaittavaikutusta raportoitiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla

<sup>3</sup> Haittavaikutukset aikuispotilailla toteutetuista kliinisistä lääketutkimuksista, joita ei raportoitu lapsilla ja nuorilla lainkaan

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Hoidettaessa metyyliifenidaatin yliannostusta on huomioitava lääkeaineen pitkäkestoinen vapautuminen pitkävaikutteisesta lääkemuodoista.

#### Merkit ja oireet

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

#### Hoito

Metyyliifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta. Hoito käsittää asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykkeiltä, jotka voisivat lisätä ylikihottuneisuutta entisestään. Jos merkit ja oireet eivät ole liian vaikeita ja potilas on tajuissaan, mahan sisältö voidaan tarvittaessa tyhjentää oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Ennen mahahuuhtelua mahdollinen agitaatio ja kouristukset on saatava hallintaan ja hengitystiet on pidettävä avoinna. Lääkeaine

voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihäiltä ja ulostuslääkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhtelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiinia.

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

Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin tehoa metyyliifenidaatin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykostimulantit, ATC-koodi: N06BA04

Metyylifenidaatti on raseeminen seos (1:1), joka koostuu d- ja l-metyylifenidaatista (d-MPH ja l-MPH).

#### Vaikutusmekanismi

Metyylifenidaatti on mieto keskushermostostimulantti, jolla on suuremmat vaikutukset henkisiin kuin motorisiin toimintoihin. Lääkkeen vaikutustapaa ei täysin tunneta, mutta sen stimuloivien ominaisuuksien arvellaan johtuvan dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estosta presynaptisiin hermosoluihin ja siten lisäävän näitä neurotransmittereita hermosolujen synapsiraossa.

Mekanismia, joka aikaansaa henkisiin ja käytökseen liittyviin toimintoihin kohdistuvat vaikutukset lapsilla, ei täysin tunneta. Täysin selvää osoitusta näiden vaikutusten yhteydestä keskushermoston tilaan ei myöskään ole.

D-isomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-isomeeri.

#### ADHD lapsilla ja nuorilla

*Kliiniset tutkimukset:* Verrattaessa pitkävaikutteisen Ritalin 20mg säädellysti vapauttavan kapselin tehoa toiseen säädellysti metyyliifenidaattia vapauttavaan valmisteesseen suoritettiin kaksi lumekontrolloitua tutkimusta luokahuoneolosuhteissa 6-12 –vuotialla lapsilla, joilla oli diagnosoitu ADHD (DSM). Ensimmäisessä 8 tuntia kestäneessä tutkimuksessa (n=36), pitkävaikutteinen Ritalin 20 mg säädellysti vapauttava kapseli osoitti staattisesti primaarin tehomuuttujan huomattavasti suurempaa paranemista, (SKAMP rating scale Attention AUC<sub>0-4h</sub>) verrattuna vertailuvalmisteesseen, joka sisälsi 18 mg metyyliifenidaattia.

Toisessa 12 tuntia kestäneessä tutkimuksessa (n=54), pitkävaikutteinen Ritalin 20 mg osoitti numeerisesti suurempaa paranemista verrattaessa primaarin tehomuuttujan lähtöarvoja (SKAMP rating scale Attention 2 tunnin jälkeen) verrattuna vertailuvalmisteesseen, joka sisälsi 18 mg metyyliifenidaattia. Nämä paranemiset havaittiin myös 1, 3 ja 4 tunnin kuluessa verrattaessa lähtöarvoja. Lisäksi sekä pitkävaikutteiset Ritalin 20 mg että 40 mg säädellysti vapauttavat kapselit osoittivat staattisesti huomattavan primaarin tehomuuttujan paranemista (SKAMP rating scale Attention 2 tunnin kuluessa) verrattuna vertailuvalmisteesseen, joka sisälsi 36 mg metyyliifenidaattia.

Ritalinin farmakologisesti aktiivisen d-enantiomeerin, deksmetyylifenidaatin, tehoa QT/QTc aikaan tutkittiin 40 mg annoksella 75 terveellä vapaaehtoisella. Suurin keskimääräinen QTcF-ajan piteneminen oli <5 ms, ja 90 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 10 ms kaikilla aikaan sovitettuna lumelääkkeeseen verrattuna. Tämä ei ylitä kliinisesti merkittävää kynnystä eikä altistus-vastesuhde ole ilmeinen.

#### ADHD aikuisilla

Ritalin säädellysti vapauttavaa valmistetta arvioitiin yhdistetyssä lyhytaikaista ja pitkäaikaista käyttöä selvittävässä, kolme eri vaihetta käsittävässä ydintutkimuksessa (1. vaihe = 9 viikon lyhytaikainen hoito; 2. vaihe = 5 viikkoa kestänyt avoin Ritalin-hoito ilman lumelääkekontrollia; 3. vaihe = satunnaistettu hoidon lopettamisvaihe). Ydintutkimusta seurasi 26 viikon avoin jatkotutkimus.

Edellä mainittu ydintutkimus (RIT124D2302) suoritettiin 725 aikuispotilaalla (395 mies- ja 330 naispotilasta), joilla oli DSM- kriteerien mukaisesti diagnosoitu ADHD, ja tutkimus toteutettiin satunnaistettuna, lumelääkekontrolloituna ja kaksoissokkoutettuna monikeskustutkimuksena. Tutkimuksen tavoitteena oli:

- 1) varmistaa Ritalin säädellysti vapauttavan valmisteen kliininen teho ja turvallisuus aikuisilla (18-60 -vuotiailla potilailla) yhdeksän viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmin suoritettussa vaiheessa, jokakoostui kolme viikkoa kestäneestä annoksen säätövaiheesta, jota seurasi kuuden viikon tasaisen lääkeannoksen vaihe (40 mg, 60 mg tai 80 mg päivässä tai lumelääke) (1. vaihe). Tämän jälkeen potilaiden Ritalin säädellysti vapauttavan valmisteen lääkeannos (40 mg, 60 mg tai 80 mg päivässä) säädettiin uudelleen ihanteelliselle tasolle viiden viikon pituisen vaiheen aikana (2. vaihe)
- 2) arvioida Ritalin säädellysti vapauttavan valmisteen tehon säilymistä aikuisilla ADHD-potilailla kuusi kuukautta kestäneessä, satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa vieroitusoiretutkimuksessa (3. vaihe).

Valmisteen tehoa arvioitiin ADHD:n ydinoireiden osalta oirekyselyllä DSM ADHD RS ja toimintakyvyn osalta arviointimittarilla Sheehan Disability Score (SDS) vertaamalla tuloksissa tapahtuneita paranemisia lähtötasosta 1. vaiheen loppuun. Tällöin kaikilla Ritalin säädellysti vapauttavan valmisteen annoksilla oireiden hallinta oli tilastollisesti merkitsevästi parempaa lumeryhmään verrattuna, kun tilannetta arvioitiin DSM ADH RS-pisteiden avulla ( $p < 0,0001$  kaikilla annoksilla). SDS-kokonaispisteillä mitattuna Ritalinin kaikilla annoksilla nähtiin tilastollisesti merkitsevästi suurempaa toimintakyvyn paranemista lumeryhmään verrattuna ( $p = 0,0003$  annoksella 40 mg,  $p = 0,0176$  annoksella 60 mg ja  $p < 0,0001$  annoksella 80 mg) (ks. taulukko 2).

Ritalinin kaikilla kolmella annoksella osoitettiin kliinistä tehoa seuraavilla oirekyselyillä mitattuna: lääkärin täyttämät Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) ja Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), potilaan itsearviointilomake Adult Self-Rating Scale (ASRS) sekä läheisen täyttämä Conners' Adult ADHD Scale Observer Short Version (CAARSO:S). 1. vaiheen aikana tulokset olivat Ritalinin eduksi lumelääkkeeseen verrattuna kaikilla näillä oirekyselyillä mitattuna.

**Taulukko 2 DSM ADHD RS-yhteispisteiden ja SDS-yhteispisteiden paranemisen analyysi lähtötasosta 1. vaiheen loppuun eri hoitoryhmissä/(LOCF\*) 1. vaiheessa**

		Ritalin 40 mg	Ritalin 60 mg	Ritalin 80 mg	Lumelääke
Paraneminen DSM ADHD RS-pisteissä lähtötasoon verrattuna	N	160	155	156	161
	PNS-keskiarvo*	15,45	14,71	16,36	9,35
	p-arvo****	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
	Merkitsevyystaso***	0,0167	0,0208	0,0313	
Paraneminen SDS-yhteispisteissä lähtötasoon verrattuna	N	151	146	148	152
	PNS-keskiarvo	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-arvo****	0,0003	0,0176	< 0,0001	
	Merkitsevyystaso	0,0167	0,0208	0,0313	

\*LOCF = Koko seurannan läpikäyneet (Last Observation Carried Forward) hyödyntäen jokaisen sellaisen potilaan viimeistä lääkäriä käyntiä, jolta oli saatavana dataa kuuden viikon tasaisen lääkeannoksen käytöstä 1. vaiheessa. \*\* PNS keskiarvo = Pienimmän neliösumman menetelmän keskiarvon paraneminen kovarianssianalyysi-mallista (ANCOVA), jossa hoitoryhmä ja tutkimuskeskus ovat tekijöitä ja DSM ADHD



RS-kokonaispisteiden ja SDS-kokonaispisteiden lähtötasot ovat kovariaattimuuttujia. \*\*\* Merkitsevyystaso = Testin lopullinen kaksisuuntainen merkitsevyyden taso (alfa) laajennetulla gatekeeping-menetelmällä laskettuna. \*\*\*\* p-arvo viittaa vertailuun lumelääkkeeseen nähden

Ritalinin säädellysti vapauttavan valmisteen tehon säilymistä arvioitiin mittaamalla Ritalin-hoidon epäonnistumisen prosentuaalista osuutta ja vertaamalla tulosta lumeryhmän vastaavaan lukuun kuuden kuukauden ylläpitojakson päätteeksi (ks. taulukko 3). Ritalin-annoksen 2. vaiheessa tehdyn optimoinnin jälkeen noin 79 %:lla potilaista tauti pysyi hallinnassa vähintään kuuden kuukauden ajan ( $p < 0,0001$  lumeeseen verrattuna). Tulosten ristitulosuhteen (odds ratio: 0,3) mukaan lumelääkettä saaneiden potilaiden hoito epäonnistui kolme kertaa todennäköisemmin kuin Ritalinia saaneiden.

**Taulukko 3 Hoidon epäonnistumiset (prosentuaaliset osuudet) 3. vaiheen aikana**

	Ritalinin kaikki annostasot		Ritalinin kaikki annostasot vs lumelääke	
	N=352 n (%)	Lumelääke N=115 n (%)	Ristitulosuhde (95% CI)	P-arvo* (merkitsevyystaso**)
Epäonnistunut hoitotulos	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2 - 0,4)	< 0,0001 (0,0500)
Onnistunut hoitotulos	277 (78,7)	58 (50,4)		

\* Logistisen regressiomallin avulla jokaista Ritalinia saanutta ryhmää ja lumeryhmää vertaamalla laskettu kaksisuuntainen p-arvo

\*\* Merkitsevyystaso = Testin lopullinen kaksisuuntainen merkitsevyyden taso (alfa) laajennetulla gatekeeping-menetelmällä laskettuna.

3. vaiheeseen otetut potilaat olivat saaneet Ritalin-hoitoa yhteensä 5 - 14 viikkoa 1. ja 2. vaiheissa. Tämän jälkeen 3. vaiheessa lumeryhmään määrätty potilaat eivät kokeneet voimistuneita vieroitus- ja rebound-oireita verrattuna Ritalin-hoidossa jatkaneisiin potilaisiin.

Lyhytaikaisessa hoidossa sekä naisten että miesten DSM ADHD RS-pisteet paranivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän kaikissa eri suuruisia Ritalin säädellysti vapauttavan valmisteen annoksia saaneiden ryhmissä kuin lumelääkeryhmässä. Miehillä suurin numeerinen pisteiden nousu saavutettiin 80 mg:n Ritalin säädellysti vapauttavilla kapseleilla ja naisilla paras tulos saavutettiin alhaisimman annoksen, eli 40 mg:n Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita, saaneiden ryhmässä. Tämä suuntaus ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, eikä sitä todettu pitkäaikaiskäytössä. Haittavaikutuksia todettiin esiintyvän hieman useammin naisilla kuin miehillä, mutta yleisesti ottaen turvallisuusprofiilin todettiin olevan samankaltainen miehillä ja naisilla. Näin ollen annosta on titrattava yksilöllisesti (suurin mahdollinen annos on 80 mg/vrk). Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla saavutetaan tyydyttävä oirekontrolli.

Ritalin säädellysti vapauttavien kapseleiden pitkäaikaiskäytön turvallisuus osoitettiin 298 aikuispotilaalla suoritetun ydintutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa (RIT124D2302E1). Kun yhdistettiin kaikki ydin- ja jatkotutkimuksissa Ritalinin säädellysti vapauttavia kapseleita saaneiden potilaiden altistukset, yhteensä 354 potilasta sai Ritalinia jatkuvasti > 6 kuukauden ajan ja 136 potilasta > 12 kuukauden ajan.

Em. jatkotutkimuksessa todettiin, ettei Ritalin säädellysti vapauttavien kapseleiden turvallisuusprofiili muuttunut aikuisten ADHD-potilaiden pitkäaikaisessa hoidossa. Jatkotutkimukseen osallistuneiden potilaiden häirtavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin häirtavaikutusprofiili varsinaisessa ydintutkimuksessakin. Jatkotutkimuksen aikana ei havaittu yhtäkään odottamatonta vakavaa häirtavaikutusta, ja useimmat havaitut häirtavaikutukset olivat odotettavissa olevia haittoja.

Haittavaikutusten kokonaismäärä sekä joidenkin tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi altistusajan pidentyessä. Painonlaskua esiintyi 0,7 %:lla potilaista, jotka käyttivät Ritalinia  $\leq 2$  kk; 5,6 %:lla potilaista, jotka käyttivät Ritalinia  $> 6$  kk; ja 7,4 %:lla potilaista, jotka käyttivät Ritalinia  $> 12$  kk. Tutkimuksen 3. vaiheessa (6 kk:n ylläpitohoitajakso) todettiin merkitsevä,  $\geq 7$  %:in painonlasku verrattuna lähtötasoon 13,8 %:lla potilaista. Unettomuuden/nukahtamisvaikeuksien/unihäiriöiden esiintyvyydet lisääntyivät  $> 12$  kuukauden pitkäaikaishoidossa. Masentuneen mielialan esiintyvyys lisääntyi myös hieman ajan kuluessa (4,8 % alle 2 kk:n käytössä; 4,5 % yli 6 kk:n käytössä ja 6,6 % yli 12 kk:n käytössä), mutta varsinaisen masennuksen esiintyvyys sen sijaan pieneni (0 % yli 12 kk:n käytössä).

Takykardian ja sydämentykytysten esiintyvyydet lisääntyivät hieman pitkäaikaisessa käytössä (takykardian esiintyvyys oli 4,8 % alle 2 kk:n käytössä ja 6,6 % yli 12 kk:n käytössä; sydämentykytysten esiintyvyys oli 6,9 % alle 2 kk:n käytössä ja 9,6 % yli 12 kk:n käytössä). Korkean verenpaineen esiintyvyys lisääntyi myös hieman pitkäaikaisessa käytössä (2,1 % alle 2 kk:n käytössä ja 5,1 % yli 12 kk:n käytössä). Keskimääräiset muutokset sykkeessä suurenivat 2,4 lyönnistä minuutissa alle 2 kk:n käytössä 4,9 lyöntiin minuutissa yli 6 kk:n käytössä ja 4,8 lyöntiin minuutissa yli 12 kk:n käytössä.

Takykardia: Lähtötasossa sellaisten potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden syke oli  $> 100$  lyöntiä minuutissa oli hyvin pieni (0,4 % kaikissa Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita saaneiden ryhmissä ja 0,6 % lumelääkeryhmässä). Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita saaneista, lähtötasossa normaalin sykkeen omaavista potilaista 11,3 %:lla syke oli yli 100 lyönnin minuutissa ainakin yhden lyhytaikaisen hoidon aikana suoritetun käynnin yhteydessä (vastaava luku lumelääkeryhmässä oli vain 2,2 %).

Pitkäaikaishoidossa sykkeen todettiin nousseen yli 100 lyönnin minuutissa ainakin yhden käynnin yhteydessä 8,6 %:lla Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita saaneista ja 3,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, joiden syke lähtötasossa oli normaali.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ritalin sisältää metyyllifenidaatin rasemaattia, joka koostuu yhtä suuresta osasta d-metyylifenidaattia ja l-metyylifenidaattia. Rasemaatin vesiliukoisuus on  $>100$  mg/ml.

### Imeytyminen

Metyylifenidaatti imeytyy nopeasti. Aikuisille suun kautta annettaessa Ritalin säädellysti vapauttavien kapseleiden nopeavaikutteiset rakeet liukenevat ja lääkeaineen ensimmäinen huippupitoisuus saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluessa. Metyylifenidaatti, joka on säädellysti lääkeainetta vapauttavissa rakeissa, liukenee pH:sta riippuen parin tunnin jälkeen ja aikaansaa uuden plasman huippupitoisuudessa 5-7 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Plasman metyyllifenidaattipitoisuuden aikakäyrä annettaessa Ritalin säädellysti vapauttavia kapseleita on lähes samanlainen kuin profiili, joka havaitaan annettaessa kaksi lyhytvaikutteista Ritalin tablettia 4 tunnin välein. Annettaessa Ritalin 20 mg säädellysti vapauttavia kapseleita kerran päivässä lapsille, joilla on ADHD, farmakokineettisten tunnuslukujen keskiarvot ovat:  $C_{\max 0-4}$   $10,3 \pm 5,10$  ng/ml,  $C_{\max 4-11}$   $10,3 \pm 5,92$  ng/ml,  $t_{\max 0-4}$   $2 \pm 0,8$  tuntia,  $t_{\max 4-11}$   $6,4 \pm 1,7$  tuntia,  $AUC_{0-\infty}$  var  $84,2 \pm 65,3$  ng·h/ml.

Ritalinin kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja, mikä viittaa siihen ettei lääkeaine kerry elimistöön merkittävästi.

### Jakautuminen

Nielemisen jälkeen metyyllifenidaatin pitoisuus plasmassa pienenee biekspontiaalisesti. Metyylifenidaatin proteiinisitoutuminen plasmassa on noin 15 %. Jakautumistilavuus steady-state -tilassa iv-kerta-annoksen jälkeen on 2,23 l/kg ( $2,65 \pm 1,11$  l/kg d-metyylifenidaattia ja  $1,80 \pm 0,91$  l/kg l-metyylifenidaattia).

### Biotransformaatio

CES1A1:n aikaansaama metyyllifenidaatin biotransformaatio on nopea ja tehokas. Pääasiallisen metaboliitin, de-esteroidun alfa-fenyyl-2-piperidiinietikkahapon (ritaliinihapon), huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua lääkkeen otosta, ja tämä pitoisuus on 30 - 50 kertaa suurempi kuin muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa. Alfa-fenyyl-2-piperidiinietikkahapon puoliintumisaika on noin

kaksinkertainen verrattuna metyyliifenidaatin puoliintumisaikaan, ja sen keskimääräinen systeeminen puhdistuma on 0,17 l/h/kg. Verestä on havaittavissa vain pieniä määriä hydroksyloituja metaboliitteja (esim. hydroksimetyyliifenidaatti ja hydroksiritaliinihappo).

Lääkkeen terapeuttinen vaikutus näyttää olevan pääosin lähtöaineen aikaansaama.

#### Eliminaatio

Aikuisilla metyyliifenidaatin puoliintumisaika plasmassa Ritalin säädellysti vapauttavien kapseleiden annon jälkeen on noin 3,3 tuntia. Puhdistuman keskiarvo metyyliifenidaatin iv-kerta-annon jälkeen on 0,565 l/h/kg ( $0,40 \pm 0,12$  l/h/kg d-metyyliifenidaattia ja  $0,73 \pm 0,28$  l/h/kg l-metyyliifenidaattia). Suun kautta annettusta radioaktiivisesti merkitystä metyyliifenidaattista erittyi metaboliitteina noin 90 % virtsaan ja 1-3 % ulosteeseen 48-96 tunnin aikana. Vain pieniä määriä metaboloitumatonta metyyliifenidaattia (< 1 %) havaittiin virtsassa. Päämetaboliitti on ritaliinihappo (89 % 16 tunnin aikana erittyneestä iv-annoksesta), loppu koostuu vähemmän farmakologisesti aktiivisista metaboliiteista.

#### Ruoan vaikutus

Runsasrasvaisen aamiaisen nauttiminen Ritalin säädellysti vapauttavien kapseleiden kanssa ei osoittanut kliinisesti merkittävää vaikutusta metyyliifenidaatin hyötyosuuteen (AUC) tai huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ). Ruoka kuitenkin hidastaa imeytymistä ja huippupitoisuus saavutetaan noin tuntia myöhemmin verrattuna tyhjiin mahaan otettaessa. Runsasrasvainen aamiaisen lisää huippupitoisuuden ajankohdan ( $t_{max}$ , ensimmäinen ja toinen huippupitoisuus) vaihtelua.

#### Erityisryhmät

##### Sukupuoli

Vapaaehtoisilla terveillä tai potilailla ei farmakokinetiikassa ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä.

##### *Rotu*

Metyyliifenidaatin annokseen suhteutettu hyötyosuus on samanlainen eri etnisissä ryhmissä. Otos on kuitenkin saattanut olla riittämätön osoittamaan farmakokinetiikan vaihtelun etnisten ryhmien välillä.

##### *Ikä*

Farmakokinetiikassa ei ole osoitettu eroja ylivilkkaiden lasten (6-13-vuotiaat) ja terveiden vapaaehtoisten välillä. Metyyliifenidaatin farmakokineettiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla eikä yli 65-vuotiailla aikuisilla.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kokemukset käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon puuttuvat. Ihmiselle suun kautta annettu metyyliifenidaatti metaboloituu laajalti eikä munuaispuhdistuma ole metyyliifenidaatille tärkeä eliminaatioreitti. Tämän vuoksi munuaispuhdistumalla on vain vähäistä vaikutusta Ritalinin farmakokinetiikkaan.

##### *Maksan vajaatoiminta*

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 eikä hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten annosten pieninä kerrannaisina.

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Metyylifenidaattia ei pidetä teratogeenisena rotille. Rotilla todettiin sikiötoksisuutta (eli koko poikueen menetyksiä) ja emotoksisuutta emolle haitallisina annoksina.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Sokeripallot  
Ammoniakki-metakrylaatti-kopolymeeri  
Metakryylihapo-kopolymeeri  
Talkki  
Trietyylisitraatti  
Makrogoli

#### Kapselin kuori

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172, 10 mg, 30 mg, 40 mg ja 60 mg kapselit)  
Punainen ja musta rautaoksidi (E172, vain 10 mg, 40 mg ja 60 mg kapselit)

#### *Merkintä kapselikuoressa*

Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Kaliumhydroksidi  
Propyleeniglykoli  
Shellakka

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Ritalin 10, 20, 30 ja 40 mg säädellysti vapauttavat kapselit: 3 vuotta  
Ritalin 60 mg säädellysti vapauttavat kapselit: 2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

HDPE-tölkki, jossa polypropyleenistä valmistettu korkki  
Pakkauskoot: 30 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 29462

20 mg: 23148

30 mg: 23149

40 mg: 23150

60 mg: 31914

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntilupien myöntämisen päivämäärät:

10 mg: 9.12.2011

20 mg, 30 mg ja 40 mg: 5.10.2009

60 mg: 9.6.2015

Viimeisimmät uudistamisen päivämäärät:

10 mg, 20 mg, 30 mg ja 40 mg: 13.8.2015

60 mg: 12.3.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.9.2020