

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylphenidate Sandoz 18 mg depottabletit

Methylphenidate Sandoz 36 mg depottabletit

Methylphenidate Sandoz 54 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 18 mg metyyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää 5,99 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,34 mmol (7,8 mg) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 36 mg metyyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää 8,01 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,68 mmol (15,6 mg) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 54 mg metyyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää 6,42 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

18 mg:

Vaaleankeltainen, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti (halkaisija 8 mm) jossa on näkyvä, pieni, pyöreä aukko toisella puolella

36 mg:

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti (halkaisija 10 mm) jossa on näkyvä, pieni, pyöreä aukko toisella puolella

54 mg:

Punainen, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti (halkaisija 10 mm) 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. Hoito pitää toteuttaa lapsuusajan käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Taudinmääritys tehdään voimassaolevien DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD–ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

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

Kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Methylphenidate Sandoz -hoitoa 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 lääkehoidon määräämistä ja taudinmääritystä koskeviin ohjeistoihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaminen lasten ja nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

Ennen lääkityksen määräämistä, potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaus. Potilaan sairauskertomukseen pitää kirjata tiedot samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä, aiemmista ja nykyisistä muista sairauksista ja psyykkisistä häiriöistä tai oireista, tiedot suvussa esiintyneistä äkillisistä sydänkuolemista tai selittämättömistä kuolemista, ja 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 lapsen 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 metyylylifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

Annostus

Annoksen säätäminen

Annostitus on tehtävä varovaisesti, kun Methylphenidate Sandoz -hoito 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 metyylylifenidaattia 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.

Potilaat, jotka eivät ole ennen saaneet metyylylifenidaattia

Depotmuotoisen metyylylifenidaattivalmisteen käytöstä saatu kliininen kokemus näillä potilailla on vähäinen (ks. kohta 5.1). Methylphenidate Sandoz -valmistetta ei välttämättä suositella kaikille lapsille, joilla on tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriö. Pienempi annos lyhytvaikutteista metyylylifenidaattia voidaan katsoa riittäväksi potilaille, jotka eivät ole ennen saaneet metyylylifenidaattia. Hoitavan lääkärin valvoma varovainen annostitus voi olla tarpeen tarpeettoman suuren metyylylifenidaattiannostelun välttämiseksi. Methylphenidate Sandoz -valmisteen suositeltu aloitusannos potilaille,

jotka eivät parhaillaan käytä metyyliifenidaattia tai jotka käyttävät muita stimulantteja kuin metyyliifenidaattia, on 18 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyyliifenidaattia

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

TAULUKKO 1

Suosittelun annosmuutos siirryttäessä muusta metyyliifenidatidihydrokloridilääkityksestä (mikäli saatavilla) deopotmuotoiseen metyyliifenidatidivalmisteen käyttöön

Aiempi metyyliifenidatidihydrokloridin vuorokausiannos	Suosittelun Methylphenidate Sandoz -valmisteen annos
5 mg metyyliifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	18 mg kerran vuorokaudessa
10 mg metyyliifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	36 mg kerran vuorokaudessa
15 mg metyyliifenidaattia kolmesti vuorokaudessa	54 mg kerran vuorokaudessa

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

Lasten ja nuorten pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyyliifenidatidin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyyliifenidatidihoidon ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyliifenidatidin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyyliifenidatidihoidon 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 haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

Aikuiset

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

Iäkkäät potilaat

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

Alle 6-vuotiaat lapset

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

Antotapa

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

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

Methylphenidate Sandoz annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 kohdassa manituille 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 jaksottain 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 toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Aivoverenkiertohäiriö, aivoaltimoaneurysma, verisuonipötkökeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta) lapsille ja nuorille

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkehoitoa (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua, 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 metyylyfenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman 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.

Käyttö aikuisille

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

Käyttö iäkkäille potilaille

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

Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-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 metyyliifenidaattihoiton aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasisurintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyliifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä. Terveystieteellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois etenkään 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 metyyliifenidaattihoito on vasta-aiheista.

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

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

Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänviat tai muut vakavat sydänsairaudet

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia lapsilla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkityksestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella lapsille tai nuorille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriöitä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkkyyttään stimulanttilääkevalmisteiden sympatomeettisille 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 metyyliifenidaattihoiton nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyyliifenidaattihoiton aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön, puheen, kielen tai muistin heikentyminen.

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

Psyykkiset häiriöt

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyyliifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

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

Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen

Tavanomaisilla annoksilla metyyllifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) lapsille ja nuorille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa. 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 metyyllifenidaattihoitoa alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkärin 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 metyyllifenidaattihoitoa mahdollista lopettamista pitää harkita.

Nykimishäiriöt (tics)

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahenemista. Touretten oireyhtymän pahenemista on myös raportoitu. Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja lapsi on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyllifenidaattihoitoa 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, ja ahdistuneisuus johti joillakin potilailla metyyllifenidaattihoitoa 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 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 metyyllifenidaattihoitoa 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 Psyykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kasvu

Lapsilla on metyylifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista.

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

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

Kouristuskohtaukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyylifenidaattia 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, metyylifenidaatin käyttö on lopetettava.

Priapismi

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

Käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu, kun metyylifenidaattia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa. Jos metyylifenidaatin 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 metyylifenidaatin 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 metyylifenidaatin 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 metyylifenidaattivalmisteen ja lääkekuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta.

Lääkeaineiden seulonta

Tämä valmiste sisältää metyylylifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratorionkokeissa ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Hematologiset vaikutukset

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

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 muotoutumattomien 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.

Apuaineet

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

Methylphenidate Sandoz 18 mg depottabletit:

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,8 mg natriumia per depottabletti, joka vastaa 0,39 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Methylphenidate Sandoz 36 mg depottabletit:

Tämä lääkevalmiste sisältää 15,6 mg natriumia per depottabletti, joka vastaa 0,78 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Methylphenidate Sandoz 54 mg depottabletit:

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 metyylylifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyylylifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkevalmisteiden terapeuttinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyylylifenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n indusorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyylylifenidaatin farmakokinetikkaan. Käänteisesti metyylylifenidaatin 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 metyylylifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikongulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyylylifenidaattihoito 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 metyyliifenidaattia muiden myös verenpainetta kohottavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. myös kohdat joissa kerrotaan kardiovaskulaarisista ja aivoverenkiertohäiriöistä kohdassa 4.4).

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

Alkoholi

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

Serotonergiset lääkevalmisteet

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu, kun metyyliifenidaattia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kanssa. Jos metyyliifenidaatin ja serotonergisen lääkkeen samanaikainen käyttö on tarpeen, on tärkeää tunnistaa serotoniinioireyhtymän oireet ripeästi. Metyyliifenidaatin käyttö on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää.

Anesteetit

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

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

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

Dopaminergiset lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyyliifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:ttä 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). Metyyliifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

Imetys

Metyyliifenidaatti erittyy ihmisen rintamaitoon.

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

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

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

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja metyyliifenidaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty lapsilla, nuorilla ja aikuisilla tehdyissä depotmuotoisen metyyliifenidaattivalmisteen kliinisissä 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, purppura	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkysreaktiot kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelot, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus*		Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu [†] ,				

		hieman heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla				
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus, hermostuneisuus	Mielialan horjuvuus aggressio*, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*†, masennus, ärtyneisyys, poikkeava käytös, mielialan vaihtelut, nykimisoireet*, hoidon alussa esiintyvä unettomuus#, alakuloisuus#, heikentynyt sukupuoli#viettä#, jännittyneisyys#, bruksismi#**, paniikkikohtaus#	Psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö- ja tuntoharhat*, vihaisuus, itsemurha-ajatukset*, mielialan muutos, levottomuus†, itkuisuus, nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, logorrea, liikavalppaus, unihäiriö	Mania*†, desorientaatio, sukuvietin häiriö, sekavuustila†	Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)*†, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia†, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen	Harhat*†, ajatushäiriöt*, riippuvuus. Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääkemuo-doilla
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus, parestesiat#, jännityspäänsärky#	Sedaatio, vapina†† letargia#		Kouristukset, koreoatetoidiset liikkeet, reversiibeli aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila, maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkevalmisteita, joten metyyylifenidaatin vaikutus on epäselvä)	Aivoverenkiertohäiriöt*† (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertopahtumat, aivoaltimotulehdus, aivoaltimotukos), Grand mal – kouristukset*, migreeni†, dysfemia
Silmät		Silmän mukautumiskyvyn häiriöt#	Näön hämärtyminen†, kuivat silmät#	Akkomodaatiovaikeudet, näkökyvyn häiriö, kahtena näkeminen		Mydriaasi
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo)#				
Sydän*		Rytmihäiriö, takykardia, sydämentykytys	Rintakipu	Rasitusrintakipu	Sydänpysähdys, sydäninfarkti	Supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammio lisälyönnit†, lisälyönnit†

Verisuonisto*		Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot#		Aivovaltimotulehdus ja/tai –tukos, raajojen kylmyys [†] , Raynaud´n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, nielun ja kurkunpään kipu	Hengenahdistus [†]			
Ruoansulatuselimistö		Ylävatsan kipu, ripuli, pahoinvointi [†] , mahavaivat, oksentelu, suun kuivuminen [†] , ruoansulatushäiriöt Hammasärky [§]	Ummetus [†]			
Maksa ja sappi		Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus #	Maksaentsyymi- arvojen nousu		Poikkeava maksan toiminta, kuten akuutti maksan vajaatoiminta ja maksakooma, veren suurentunut alkaliinifosfataasiarvo, veren bilirubiiniarvon nousu [†]	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, liikkahikoilu ^{§§}	Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet	Makulaarinen ihottuma, eryteema	Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihasten kireys#, lihaskouristukset#	Lihaskipu [†] , lihasnykäykset		Lihaskrampit	Leukalukko**
Munuaiset ja virtsatie			Verivirtsaisuus, tiheä virtsaaminen			Virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt#		Gynekomastia		Priapismi*, erektioiden lisääntyminen*, pitkittynyt erektio*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla*, väsymys [†] , ärtyisyys#, hermostuneisuus-tunne#, voimattomuus#,	Rintakipu		Äkillinen sydänkuolema*	Rintakehän vaivat [†] , erittäin korkea kuume

		jano#				
Tutkimukset		Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku*,	Sydämen sivuääni*,		Verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama	

* Ks. kohta 4.4.

Esiintyvyys todettu aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa eikä lapsiin ja nuoriin perustuvista tiedoista, mutta saattaa olla oleellinen myös lasten ja nuorten osalta.

† Esiintyvyys todettu lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu yleisemmin kuin aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

§ Haittavaikutukset havaittu kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla; ei ilmoitettu lapsilla eikä nuorilla

§§ Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut haittavaikutukset, joita raportoitiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla

** 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Metyylifenidaatin pitkäkestoinen vapautuminen pitkäkestoisesti vaikuttavasta lääke muodosta pitää ottaa huomioon yliannostusta hoidettaessa.

Merkit ja oireet

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

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. Lääkehiljen tehoa ei ole varmistettu. 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: keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, ATC-koodi: N06BA04

Vaikutusmekanismi

Metyylifenidaattihiidrokloridi 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.

Klininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä pivotaalitutkimuksissa depotmuotoista metyylyfenidaattivalmistetta arvioitiin 321 potilaalla, joiden tila oli jo saatu tasapainoon ei-depotmuotoisella metyylyfenidaattivalmisteella sekä 95 potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ei-depotmuotoisella valmisteella.

Kliinisissä tutkimuksissa 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 metyylyfenidaattivalmisteella 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 depotmuotoiseen metyylyfenidaattihoitoon 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 metyylyfenidaattivalmiste oli numeerisesti parempi verrattuna lumelääkkeeseen, mutta ennalta määritettyjen vastekriteerien saavuttaneiden potilaiden osuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa depotmuotoisen metyylyfenidaattivalmisteen ja lumelääkkeen välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metyylifenidaatin imeytyminen on tehokasta. Aikuisille suun kautta annettuna metyylyfenidaattia sisältävän depottabletin päällyste liukenee, ja lääkeaineen ensimmäinen pitoisuushuippu saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluessa.

Lääkeainekerroksesta vapautuu metyylyfenidaattia vähitellen seuraavien tuntien aikana. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6–8 tunnin kuluessa, minkä jälkeen plasman metyylyfenidaattipitoisuus pienenee vähitellen.

Depotmuotoisen metyylyfenidaattivalmisteen ottaminen kerran vuorokaudessa vähentää huippu- ja vähimmäispitoisuuden välistä vaihtelua, joka liittyy kolmesti vuorokaudessa otettavan ei-depotmuotoisen metyylyfenidaatin käyttöön. Kerran vuorokaudessa otettavan depotvalmisteen imeytymisaste on yleisesti verrattavissa tavallisiin ei-depotmuotoisiin valmisteisiin.

Kun 36 aikuiselle annettiin depotmuotoista metyylyfenidaattivalmistetta 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 metyylyfenidaattivalmisteen farmakokinetiikassa ei havaittu eroa kerta-annoksen ja toistuvasti kerran vuorokaudessa annettujen annosten välillä, mikä viittaa siihen, ettei lääkeainetta kerry merkittävästi elimistöön. Toistuvan, kerran vuorokaudessa otettavan annoksen jälkeen AUC-arvo ja puoliintumisaika ovat samanlaiset kuin ensimmäisen 18 mg:n metyylyfenidaattiannoksen jälkeen.

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

Jakautuminen

Suun kautta otetun metyylyfenidaatin pitoisuus plasmassa pienenee aikuisilla biekspontiaalisesti. Kun depotmuotoista metyylyfenidaattivalmistetta otettiin suun kautta, metyylyfenidaatin 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 metyyllifenidaattivalmistettä rasvaisen aamiaisen jälkeen tai tyhjään mahaan, ei lääkkeen farmakokinetiikassa eikä farmakodynaamikassa havaittu muutoksia.

Erytisryhmät

Sukupuoli

Terveillä aikuisilla depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen 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.

Rotu

Terveillä aikuisilla, jotka saivat depotmuotoista metyyllifenidaattivalmistettä, 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 metyyllifenidaattivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. 7–12 –vuotiailla lapsilla depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen 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 metyyllifenidaattivalmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta. Ihmisille suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty metyyllifenidaatti metaboloitui laajalti ja noin 80 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan PPA:na. Koska munuaispuhdistuma ei ole tärkeä metyyllifenidaatin puhdistuman kannalta, munuaisten vajaatoiminnan oletetaan vaikuttavan vain vähän depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Depotmuotoisen metyyllifenidaattivalmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

Metyylifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten annosten pieninä kerrannaisina.

Raskaus, alkion/sikiön kehitys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Tämän lisäksi 18 mg depottabletit:

Keltainen rautaoksidi (E172)

54 mg depottabletit:

Punainen ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Kestoaika 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 pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

28 tai 30 depottablettia tai monipakkaukset: 60 (2 x 30) tai 90 (3 x30) 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 NUMEROT

18 mg: 29471

36 mg: 29472

54 mg: 29473

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.01.2012

Vuimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.11.2020