

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylphenidate STADA 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Methylphenidate STADA 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Methylphenidate STADA 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Methylphenidate STADA 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Methylphenidate Stada 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Yksi säädellysti vapauttava kapseli sisältää 17,3 mg metyyliifenidaattia, joka vastaa 20 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Methylphenidate Stada 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Yksi säädellysti vapauttava kapseli sisältää 25,95 mg metyyliifenidaattia, joka vastaa 30 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Methylphenidate Stada 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Yksi säädellysti vapauttava kapseli sisältää 34,6 mg metyyliifenidaattia, joka vastaa 40 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Methylphenidate Stada 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Yksi säädellysti vapauttava kapseli sisältää 51,9 mg metyyliifenidaattia, joka vastaa 60 mg metyyliifenidaattihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova.

Methylphenidate Stada 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Läpikuultamaton (koko 3) kova liivatekapseli, jossa valkoinen kapselin hattuosa ja valkoisessa runko-osassa mustalla merkintä ”20”. Kapselin sisällä valkoisia tai luonnonvalkoisia pallomaisia rakeita. Kapselin pituus: 15,9 mm.

Methylphenidate Stada 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Läpikuultamaton (koko 2) kova liivatekapseli, jossa norsunluunvalkoinen kapselin hattuosa ja norsunluunvalkoisessa runko-osassa mustalla merkintä ”30”. Kapselin sisällä valkoisia tai luonnonvalkoisia pallomaisia rakeita. Kapselin pituus: 18 mm.

Methylphenidate Stada 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Läpikuultamaton (koko 1) kova liivatekapseli, jossa täyteläisen keltainen kapselin hattuosa ja täyteläisen keltaisessa runko-osassa mustalla merkintä ”40”. Kapselin sisällä valkoisia tai luonnonvalkoisia pallomaisia rakeita. Kapselin pituus: 19,4 mm.

Methylphenidate Stada 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova
Läpikuultamaton (koko 0) kova liivatekapseli, jossa norsunluunvalkoinen kapselin hattuosa ja valkoisessa runko-osassa mustalla merkintä ”60”. Kapselin sisällä valkoisia tai luonnonvalkoisia pallomaisia rakeita. Kapselin pituus: 21,7 mm.

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 ja aikuisille, kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi.

Hoito pitää aloittaa ja toteuttaa ADHD:n hoitoon perehtyneen erikoislääkärin, kuten erikoistuneen lastenlääkärin, lapsi- ja nuorisopsykiatrin tai psykiatrin toimesta.

Lapsilla esiintyvän ADHD:n diagnostiikassa erityisesti huomioitavia seikkoja

Taudinmääritys tehdään 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.

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 taudinmääritystä koskeviin ohjeistoihin.

Aikuisilla esiintyvän ADHD:n diagnostiikassa erityisesti huomioitavia seikkoja

Taudinmääritys 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 taudinmääritykseen pitää sisältyä jäsennelty potilashaastattelu vallitsevien oireiden määrittämiseksi. Lapsuudessa esiintynyt ADHD on välttämätön edellytys ja se on määritettävä takautuvasti (potilastiedoista tai jos niitä ei ole saatavilla, asianmukaisia työkaluja / haastatteluja käyttäen). Kolmannen osapuolen vahvistus oireista on suotavaa ja Methylphenidate Stadaa ei saa aloittaa, jos lapsuuden ADHD-oireiden todentaminen on epävarmaa. Taudinmääritystä ei saa perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen. Päätöksen stimulantin käytöstä aikuisella pitää perustua erittäin perusteelliseen arviointiin ja diagnoosi edellyttää kohtalaisia tai vaikea-asteisia, useampaan eri elämäntilanteeseen vaikuttavia toiminnallisia häiriöitä ainakin kahdella eri elämän osa-alueella (esim. sosiaalinen kanssakäyminen, opiskelun onnistuminen ja/tai toiminta työelämässä).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaminen ja toteutus ADHD:n hoitoon perehtyneen erikoislääkärin, kuten erikoistuneen lastenlääkärin, lapsi- ja nuorisopsykiatrin tai psykiatrin toimesta.

Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

Potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava ennen lääkityksen määräämistä.

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 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).

Hoidonaikainen seuranta

Potilaan kasvua (lapset ja nuoret), painoa (aikuiset), 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 (lasten), paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein kasvukäyrästöön.
- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä potilas arvioidaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahenemisen varalta.

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

Annostus

Methylphenidate Stada-valmiste simuloi erityisominaisuuksiensa vuoksi kahdesti päivässä antoa välittömästi vapauttavalla lääke muodolla. Noin 50 % vaikuttavan aineen kokonaismäärästä on välittömästi vapautuvassa muodossa, ja loput 50 % vapautuu noin 4 tunnin kuluttua.

Annoksen suurentaminen

Kun metyyliifenidaattihoito aloitetaan, annoksen huolellinen titraaminen on välttämätöntä. Lääkitys aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella. Lääkehoito on lopetettava, jos oireet eivät lieviy, 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.

Metyyliifenidaattia säädellysti vapauttavia kapseleita ei pidä ottaa liian myöhään aamulla, sillä se voi aiheuttaa univaikeuksia.

Hyperkineettisten häiriöiden tai ADHD:n hoidossa metyyliifenidaatin ottaminen ajoitetaan niin, että vaikutus kohdistuu merkittävimpien koulusaikoina (lapsilla) ja sosiaalisissa tilanteissa ilmenevien ongelmien sekä potilaan käyttäytymisen poikkeavuuksien ajankohtaan.

Tämän lääkevalmisteen muita vahvuuksia tai muita metyyliifenidaattia sisältäviä valmisteita voi olla saatavissa.

Lapset (vähintään 6-vuotiaat)

Methylphenidate Stada otetaan kerran päivässä aamuisin. Suositeltu aloitusannos on 20 mg. Jos lääkärin arvion mukaan tarvitaan pienempi aloitusannos, potilas voi aloittaa hoidon 10 mg:lla.

Vaihtoehtoisesti hoidon voi aloittaa 10 mg:lla lyhytvaikutteista metyyliifenidaattia ja nostaa annosta

tämän lääkemuodon suositusten mukaisesti. Metyylifenidaatin suurin suositeltu vuorokausiannos on 60 mg.

Jos lääkevalmisteen vaikutus heikkenee liian aikaisin myöhään iltapäivällä tai illalla, voi ilmetä käytöshäiriöitä ja/tai nukahtamisvaikeuksia. Pieniannoksinen välittömästi vapautuva metyylyfenidaattiannos iltapäivällä voi lievittää ongelmaa.

Tällöin voidaan harkita saadaanko riittävä vaste aikaan kahdesti päivässä annosteltavalla välittömästi vapautuvalla metyylyfenidaatilla.

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

Hoitoa metyylyfenidaattia säädellysti vapauttavilla kapseleilla ei pidä jatkaa, jos tarvitaan ylimääräinen lyhytvaikutteinen metyylyfenidaattiannos iltapäivällä, ellei vastaavaa lisäannosta tarvittu myös hoidettaessa tavanomaisella lyhytvaikutteisella valmisteella ekvivalentilla annoksella aamiaisen/lounaan aikaan otettuna.

Aikuiset

Methylphenidate Stada otetaan kerran päivässä, yleensä aamuisin. Ajankohtaa voi sovittaa potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Mahdollisten unihäiriöiden ennaltaehkäisemiseksi lääkettä ei kuitenkaan pidä ottaa liian myöhään aamulla. Annos on säädettävä yksilöllisesti. Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla saavutetaan tyydyttävä oireiden hallinta.

Metyylifenidaattivalmisteista vain säädellysti vapauttavia valmisteita on käytettävä aikuisten ADHD:n hoitoon. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 80 mg, eikä sitä pidä ylittää.

Metyylifenidaattia ensimmäistä kertaa käyttävät potilaat (ks. kohta 5.1):

Suosittelu Methylphenidate Stadan aloitusannos on 20 mg kerran päivässä potilailla, joilla ei ole metyylyfenidaattia käytössä. Aikuisten Methylphenidate Stada -annosta voidaan suurentaa viikon välein 20 mg kerrallaan. Methylphenidate Stada -valmistetta ja muita metyylyfenidaattia sisältäviä valmisteita on saatavilla eri vahvuuksina, jos tarvitaan pienempiä annoksia tai annosta suurennetaan vähemmän kerrallaan.

Potilaat, jotka siirtyvät lapsuusajan metyylyfenidaattihoitosta aikuisiän hoitoon:

Hoitoa voidaan jatkaa käytössä olevalla vuorokausiannoksella. Jos potilaalla on aiemmin ollut käytössä välittömästi vapauttava lääkevalmiste, siirtyminen asiamukaiseen Methylphenidate Stada suositusannokseen on tehtävä (ks. jäljempänä ”Potilaan lääkityksen vaihtaminen Methylphenidate Stadaan”).

ADHD:n hoidon ajoittainen arviointi

Methylphenidate Stadan 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.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Methylphenidate Stadaa ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu yli 60-vuotiailla ADHD-potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Alle 6-vuotiaat lapset

Methylphenidate Stadaa ei saa käyttää alle 6-vuotiaalle lapsille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

Potilaan lääkityksen vaihtaminen Methylphenidate Stadaan

Kerta-annoksena annettavalla Methylphenidate Stada -valmisteella saavutetaan vastaavanlainen kokonaismetyylifenidaattitistus (AUC) kuin kahdesti päivässä annettavan välittömästi vapauttavan metyyllifenidaatin yhtä suurella kokonaisannoksella.

Methylphenidate Stada -valmisteen suositellun annoksen on oltava yhtä suuri kuin välittömästi vapauttavan lääkemuodon kokonaisvuorokausiannos ja kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 60 mg lapsille ja 80 mg aikuisille.

Methylphenidate Stada -valmisteen suositeltu annos potilaille, jotka vaihtavat välittömästi vapauttavan lääkemuodon tai säädellysti vapauttavan lääkemuodon käytöstä Methylphenidate Stada -valmisteen käyttöön, on:

Taulukko 1.

Aikaisempi metyyllifenidaattiannos		Suosittelun Methylphenidate Stada -annos
Välittömästi vapautuva	Säädellysti vapautuva	
10 mg metyyllifenidaattia kahdesti päivässä	20 mg säädellysti vapautuvaa metyyllifenidaattia	20 mg kerran päivässä
15 mg metyyllifenidaattia kahdesti päivässä	30 mg säädellysti vapautuvaa metyyllifenidaattia	30 mg kerran päivässä
20 mg metyyllifenidaattia kahdesti päivässä	40 mg säädellysti vapautuvaa metyyllifenidaattia	40 mg kerran päivässä
30 mg metyyllifenidaattia kahdesti päivässä	60 mg säädellysti vapautuvaa metyyllifenidaattia	60 mg kerran päivässä

Metyylifenidaatin suurin vuorokausiannos ADHD:n hoidossa lapsille on 60 mg ja ADHD:n hoidossa aikuisille 80 mg.

Muiden metyyllifenidaattivalmisteiden kohdalla on käytettävä kliinistä harkintaa aloitusannosta valittaessa. Lasten metyyllifenidaattiannosta voidaan tarvittaessa säätää viikon välein 10 mg kerrallaan.

Pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole systemaattisesti arvioitu lapsilla ja nuorilla suoritetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Metyylifenidaatin pitkäaikaisturvallisuutta ei myöskään ole systemaattisesti arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito lapsilla ja nuorilla, joilla on ADHD, lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyllifenidaatin 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 lääkettä.

Metyylifenidaattihoiton 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 säädellysti vapauttavat kapselit on rekisteröity aikuisilla esiintyvän ADHD:n hoitoon. Tiedot turvallisuudesta ja tehosta aikuisten hoidossa ovat riittämättömät muiden lääkemuotojen osalta.

Antotapa

Methylphenidate Stada otetaan suun kautta.

Methylphenidate Stada voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Kapselit niellään kokonaisina. Vaihtoehtoisesti sisällön voi sirotella pieneen määrään ruokaa.

Methylphenidate Stadan säädellysti vapauttaa kapselia ei saa murskata, pureskella eikä jakaa.

Lääkkeenotto sirottelemalla kapselin sisältö ruokaan

Ottamisen helpottamiseksi säädellysti vapauttavat kapselit voidaan avata varovasti ja rakeet sirotella pehmeän ruoan (esimerkiksi omenasoseen) päälle. Ruoka ei saa olla lämmintä, sillä tämä voi vaikuttaa lääkeaineen vapautumisominaisuuksiin. Lääke/ruoka-seos pitää nauttia heti kokonaisuudessaan. Lääke/ruoka-seosta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Ruoan (esimerkiksi omenasoseen) päälle siroteltuja rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

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 verenpainekriisi (ks. kohta 4.5)
- kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi
- nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa/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, aivoaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Methylphenidate Stada -hoitoa ei ole tarkoitettu kaikille ADHD-potilaille, ja lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen on perustuttava oireiden vaikeus- ja kroonisuusasteen huolelliseen arviointiin (lapsilla suhteessa ikään).

Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta)

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaikäkäytössä ei ole systemaattisesti arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla. Metyylifenidaatin pitkäaikaisturvallisuutta ei ole systemaattisesti arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Lasten ja nuorten, joilla on ADHD, metyyliifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkehoitoa (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua (lapsilla), painoa, ruokahalua, uusien psyykkisten

häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psyykkiset häiriöt on kerrottu seuraavassa ja niitä voivat olla (mutta ne eivät rajoitu vain näihin) motoriset tai äänelliset nykimisoireet (tics), aggressiivinen tai vihamielinen käytös, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, masennus, psykoosi, mania, harhaluulot, ärtyvyys, spontaanisuuden puute, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveraatio).

Jos lääkäri päättää jatkaa metyylifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) ADHD-potilailla, hänen pitää ajoittain arvioida uudelleen lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyylifenidaattihoito suositellaan keskeytettäväksi vähintään kerran vuodessa potilaan tilan arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkkeen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

Käyttö iäkkäillä

Methylphenidate Stadaa ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu yli 60-vuotiailla potilailla.

Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Methylphenidate Stadaa ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

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 ilmenee sydämentykytystä, rasisusrintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita sydänsairauteen viittaavia oireita metyylifenidaattihoiton aikana, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

ADHD:ta sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyylifenidaattihoito saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Myös aikuisilla ADHD-potilailla suoritetussa 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 metyylifenidaattihoito on vasta-aiheista. Ks. myös alaotsikko ”ADHD aikuisilla” kohdassa 5.1.

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

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

Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänvialit 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 herkkyyttään stimulanttilääkkeiden sympatomimeettisille vaikutuksille.

Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat

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

Aivoverenkiertohäiriöt

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

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

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

Psykykkiset häiriöt

ADHD:hen liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Ennen metyylifenidaattihoiton aloitusta potilas on arvioitava olemassa olevien psykiatristen sairauksien varalta ja suvun sairaushistoria tulee kartoittaa näiltä osin (ks. kohta 4.2). 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 lääkärissä 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 (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) tai maanisia oireita potilaille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa (ks. kohta 4.8). 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 aggressiivisuuden ilmenemistä tai pahenemista tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyylifenidaattihoiton alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärissä käynnillä. Lääkärin 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 metyyliifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyyliifenidaattihoidon mahdollista lopettamista pitää harkita.

Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys

Metyyliifenidaatin käyttöön voi liittyä ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyyliifenidaattilääkityksen 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

Metyyliifenidaatin käytössä ADHD:n hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntainen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyyppi I kaksisuuntainen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyyliifenidaattihoitoa 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 Psykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kasvu ja painon lasku

Lapsilla on metyyliifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu kohtalaista painonkehityksen ja pituuskasvun hidastumista. Aikuisilla metyyliifenidaatin käytön yhteydessä on raportoitu painonlaskua (katso kohta 4.8).

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

Pituus (lapsilla), paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein kasvukäyrästöön. Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti tai jos aikuisen potilaan paino laskee merkittävästi hoidon aikana, hoito voidaan joutua keskeyttämään.

Nykimishäiriöt (tics)

Metyyliifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahenemista. Touretten oireyhtymän pahenemista on myös raportoitu (katso kohta 4.8). Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja potilas on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyyliifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyliifenidaattihoitoa aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kouristuskohtaukset

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

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 pähteiden väärinkäyttö pitää 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 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 metyyliifenidaattivalmisteen ja lääkemuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta. Vain säädellysti vapauttavia kapseleita voi käyttää aikuisten ADHD:n hoitoon.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Hematologiset vaikutukset

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

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, on hakeuduttava välittömästi hoitoon.

Huumeseulonta

Tämä metyyliifenidaattia sisältävä lääkevalmiste voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä, erityisesti immunologisissa seulontatesteissä.

Dopingvaroitus

Urheilijoiden on tiedostettava, että tämä lääkeaine voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ei tiedetä, miten metyyliifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyliifenidaattia käytetään

yhdessä muiden lääkkeiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkkeiden terapeuttinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyylyfenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n induktoreiden 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 (trisyklisen 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) ei-selektiivisillä, irreversibeileillä MAO:n estäjillä (ks. kohta 4.3).

Käyttö alkoholin kanssa

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkkeiden, myös metyylyfenidaatin, 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.

Käyttö halogenoitujen anestesia-aineiden kanssa

Kirurgisen toimenpiteen aikana on verenpaineen äkillisen kohoamisen riski. Jos potilaalle on suunniteltu kirurginen toimenpide, metyylyfenidaattihoitoa ei saa käyttää toimenpidepäivänä.

Käyttö keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien (esim. klonidiini) kanssa

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

Käyttö dopaminergisten aineiden kanssa

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyylyfenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten aineiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa.

Koska metyylyfenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyylyfenidaatin käyttöön saattaa liittyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti suorien ja epäsuorien dopamiiniagonistien kanssa (mukaan lukien dopa ja trisykliset masennuslääkkeet) tai yhdessä dopamiiniantagonien, kuten psykoosilääkkeiden kanssa.

Antasidit

Samanaikainen käyttö antasidien kanssa oletettavasti alentaa metyylyfenidaatin imeytymistä merkittävästi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnyinäisten 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 synnyinäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

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

Imetys

Metyylifenidaattia on löydetty metyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

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

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

Hedelmällisyys

Tietoja metyylifenidaatin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metyylifenidaatti voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä, mukaan lukien akkommodaatiovaikeuksia, kahtena näkemistä ja näön hämärtymistä (ks. kohta 4.8). Sillä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 metyylifenidaatin kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä sekä kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Methyphenidate Stadalla ilmoitettujen ja muilla metyylifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi.

Taulukon tiedot perustuvat lapsilta, nuorilta ja aikuisilta kerättyihin tietoihin.

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 arviointiin).

<i>Infektiot</i>	
Yleinen Melko harvinainen	Nasofaryngiitti Maha-suolitulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin harvinainen Tuntematon	Leukopenia, trombositopenia, anemia, trombositopeeninen purppura Pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelit, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina*, ihottumat ja äkillinen ihottuma*
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus*</i>	
Hyvin yleinen Yleinen	Heikentynyt ruokahalu ** Anoreksia, kohtalaisesti heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvu pitkäaikaiskäytössä lapsilla * Painon lasku aikuisilla*
<i>Psyykkiset häiriöt*</i>	
Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Unettomuus, hermostuneisuus Poikkeava käytös*, aggressio, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, mielialan horjuvuus, levottomuus**, unihäiriö**, alentunut sukupuoli-vietti***, paniikkikohtaus***, stressi***, bruksismi Liikavalppaus, kuulo-, näkö- ja tuntoharhat*, mielialan muutos, mielialan vaihtelut, vihamielisyys, itsemurha-ajatukset, itkuisuus, psykoottiset häiriöt *, nykimisoireet* tai Touretten oireyhtymään liittyvien nykimisoireiden paheneminen*, jännittyneisyys*** Mania*, disorientaatio, sukuvietin häiriö Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen Harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, riippuvuus, logorrea Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääkeainemuodoilla
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Päänsärky Vapina**, uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus Sedaatio, liikkumispakko*** kouristukset, koreoatetoidiset liikkeet palautuva aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila, maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit olivat huonosti dokumentoitu ja useimmista tapauksista potilaat saivat myös muuta lääkkeitä, joten metyyliifenidaatin vaikutus on epäselvä) Aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverisuonitulehdus, aivoverisuonitukokset, aivoverenkiertotapahtumat), Grand mal - kouristukset*, migreeni
<i>Silmät</i>	

Melko harvinainen Harvinainen	Kahtena näkeminen, näön hämärtyminen Akkommodaatiovaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö
<i>Sydän</i>	
Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Takykardia**, sydämentykytys, rytmihäiriö Rintakipu Rasitusrintakipu Sydänpysähdys, sydäninfarkti Supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammioisälyönnit, lisälyönnit
<i>Verisuonisto*</i>	
Yleinen Hyvin harvinainen	Kohonnut verenpaine, raajojen kylmyys** Aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, Raynaud'n oireyhtymä
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Yskä, nielun ja kurkunpään kipu, hengenahdistus**
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen Yleinen	Pahoinvointi**, suun kuivuus** Vatsakipu, epämukava olo vatsassa, oksentelu, dyspepsia***, hammaskipu***, ripuli (edellä mainittuja esiintyy tavallisesti hoidon alussa ja ne vähenevät otettaessa lääke ruoan kanssa)
Melko harvinainen	Ummetus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu Poikkeava maksan toiminta, kuten maksakooma
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Liikahikoilu**, hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet Makulaarinen ihottuma, eryteema Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Nivelkipu lihaskipu, lihasnykäykset, lihaskireys*** Lihaskrampit Leukalukko
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Melko harvinainen Tuntematon	Verivirtsaisuus Virtsainkontinenssi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Harvinainen Tuntematon	Gynekomastia Erektiohäiriöt, priapismi, erektioiden lisääntyminen, pitkittynyt erektio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla*, hermostuneisuuden tunne***, väsymys**, jano*** Rintakipu Äkillinen sydänkuolema* Rintakehän vaivat, erittäin korkea kuume
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen Melko harvinainen	verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku* Sydämen sivuääni*, maksaentsyymiarvojen nousu

Hyvin harvinainen	Suurentunut alkalisien fosfaattien arvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama
-------------------	---

- * Katso kohta 4.4.
- ** Haittavaikutukset aikuispotilailla toteutetuista kliinisistä lääketutkimuksista, joita raportoitiin yleisemmin aikuisilla kuin lapsilla ja nuorilla.
- *** Haittavaikutukset aikuispotilailla toteutetuista kliinisistä lääketutkimuksista, joita ei raportoitu lapsilla ja nuorilla lainkaan

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hoidettaessa metyyliifenidaatin yliannostusta on huomioitava lääkeaineen pitkäkestoinen vapautuminen pitkävaikutteisista lääkevalmisteista.

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 tajuttomuus), euforia, sekavuus, aistiharhat, delirium, hikoilu, kasvojen punoitus, päänsärky, hyvin korkea kuume, takykardia, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, hypertensio, silmien mustuaisten laajeneminen ja limakalvojen kuivuminen.

Hoito

Metyyliifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta.

Hoito käsittää asianmukaiset elintoimintojen tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykkeiltä, jotka voisivat lisätä ylikiihottuneisuutta 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 avoimena. Lääkeaine voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihiltä ja ulostuslääkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhtelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiineja.

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, keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06BA04

Vaikutusmekanismi

Metyylifenidaatti, joka on Methylphenidate Stadan vaikuttava aine, on keskushermostostimulantti, jolla on suuremmat vaikutukset keskushermostoon kuin motorisiin toimintoihin. Kemiallisesti se on fenyylitikkahapon alkalinen esteri. Molekyyli sisältää fenyylityyliamiinirungon, jonka katsotaan aiheuttavan samankaltaisia vaikutuksia kuin amfetamiini. Metyylifenidaatti sisältää kaksi kiraalista keskusta, joten sillä on neljä stereoisomeeriä. Farmakodynaamisesti aktiivinen konfiguraatio on treo-muoto. D-isomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-isomeeri.

Eläinkokeissa metyylyfenidaatilla on todettu epäsuora sympatomimeettinen vaikutus, sillä se vapauttaa adrenergisiin hermosoluihin varastoitunutta noradrenaliinia ja estää sen takaisinottoa. Lisäksi metyylyfenidaatti vapauttaa dopamiinia ja estää sen takaisinottoa annosriippuvaisesti eli sen mukaan, miten suuri sen pitoisuus on keskushermostossa. Toisin kuin amfetamiini, metyylyfenidaatti ei vapautta katekoliamiineja eläimillä, jotka ovat saaneet esihoidona reserpiinia. Tämä tarkoittaa, että reserpiini estää metyylyfenidaatin indusoimia stereotypioita.

Metyylifenidaatin vaikutusmekanismia ihmisellä ei täysin ymmärretä, mutta sen stimuloivien vaikutusten uskotaan johtuvan dopamiinin takaisinoton estymisestä striatumissa ilman, että se laukaisee dopamiinin vapautumista. Metyylifenidaatin henkisten ja käyttäytymiseen liittyvien vaikutusten mekanismia ei ole selvästi osoitettu.

Metyylifenidaatin epäsuora sympatomimeettinen vaikutus ihmisellä voi kohottaa verenpainetta, nopeuttaa sydämen sykettä ja vähentää keuhkoputkien lihasten tonusta. Nämä vaikutukset eivät yleensä ole kovin merkittäviä. Keskushermostoa stimuloiva vaikutus voidaan havaita esimerkiksi keskittymiskyvyn, suorituskyvyn ja päätöksenteon paranemisena, psykofyysisenä aktiivisuutena sekä väsymyksen ja fyysisen uupumuksen vähenemisenä. Erityisesti virheellinen käyttö saattaa johtaa kykyjen rajojen väärintarviointiin, fysiologisten toimintojen romahtamiseen ja yliannostustapauksessa kuolemaan. Metyylifenidaatti voi heikentää ruokahalua ja suurina annoksina kohottaa kehon lämpötilaa. Käyttö suurilla annoksilla tai pitkäaikainen käyttö voivat myös saada aikaan käyttäytymiseen liittyviä stereotypioita.

ADHD aikuisilla

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

Edellä mainittu ydintutkimus 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 metyylyfenidaattia säädellysti vapauttavan valmisteiden kliininen teho ja turvallisuus aikuisilla (18–60-vuotiailla potilailla) yhdeksän viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmin suoritettussa vaiheessa, joka koostui kolme viikkoa kestäneestä annoksen titrausvaiheesta, jota seurasi kuuden viikon tasaisen lääkeannoksen vaihe (40 mg, 60 mg tai 80 mg päivässä tai lumelääke) (1. vaihe). Tämän jälkeen potilaiden metyylyfenidaattiannos (40 mg, 60 mg tai 80 mg päivässä) säädettiin uudelleen ihanteelliselle tasolle viiden viikon pituisen vaiheen aikana (2. vaihe)

2) arvioida metyylyfenidaatin tehon säilymistä aikuisilla ADHD-potilailla kuusi kuukautta kestäneessä, satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa vieroitusstudiumissa (3. vaihe).

Tehoa arvioitiin käyttäen DSM-IV ADHD arviointiasteikkoa (DSM-IV ADHD RS) oireiden hallinnassa ja toimintakyvyn osalta arviointimittarilla Sheehan Disability Score (SDS) vertaamalla

tuloksissa tapahtuneita paranemisia lähtötasosta 1. vaiheen loppuun. Tällöin kaikilla metyylifenidaattiannoksilla oireiden hallinta oli tilastollisesti merkitsevästi parempaa lumeryhmään verrattuna, kun tilannetta arvioitiin DSM-IV ADHD RS-kokonaispisteiden avulla ($p < 0,0001$ kaikilla annoksilla). SDS-kokonaispisteillä mitattuna kaikilla metyylifenidaattiannoksilla 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).

Metyylifenidaatin kaikilla kolmella annoksella osoitettiin kliinistä tehoa seuraavilla arviointiaseteikoilla 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 (CAARS O:S). 1. vaiheen aikana tulokset olivat metyylifenidaattin 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

		Metyylifenidaatti 40 mg	Metyylifenidaatti 60 mg	Metyylifenidaatti 80 mg	Lumelääke
Paraneminen DSM-IV 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	
	Merkitse- vyystaso***	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	
	Merkitse- vyystaso***	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

Metyylifenidaatin tehon säilymistä arvioitiin mittaamalla metyylifenidaattihoidon epäonnistumisen prosentuaalista osuutta ja vertaamalla tulosta lumeryhmän vastaavaan lukuun kuuden kuukauden ylläpitojakson päätteeksi (ks. taulukko 3). Metyylifenidaattiannoksen 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 metyylifenidaattia saaneiden.

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

			Metyylifenidaatti kaikki annostasot vs lumelääke	
	Metyylifenidaatti kaikki annostasot N=352 n (%)	Lumelääke N=115 n (%)	Ristitulosuhde (95% CI)	P-arvo* (merkitsevyystaso**)
Hoidon epäonnistuminen	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Ei hoidon epäonnistumista	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Logistisen regressiomallin avulla jokaista metyylyfenidaattia 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 metyylyfenidaattihoitoa yhteensä 5–14 viikkoa 1. ja 2. vaiheissa. Tämän jälkeen 3. vaiheessa lumeryhmään määrätty potilaat eivät kokeneet voimistuneita vieroitus- ja rebound-oireita verrattuna metyylyfenidaattihoidossa jatkaneisiin potilaisiin.

Lyhytaikaisessa hoidossa sekä naisten että miesten DSM-IV ADHD RS-pisteet paranivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän kaikissa erisuuruissa metyylyfenidaattiannoksia saaneiden ryhmissä lumelääkeryhmään verrattuna. Miehillä suurin numeerinen pisteiden nousu saavutettiin 80 mg:n metyylyfenidaattiannoksella ja naisilla paras tulos saavutettiin alhaisimmalla annoksella, eli 40 mg metyylyfenidaattia 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.

Metyylifenidaatin pitkäaikaiskäytön turvallisuus osoitettiin 298 aikuisella ADHD-potilaalla suoritetun ydintutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Kun yhdistettiin kaikki ydin- ja jatkotutkimuksissa metyylyfenidaattia saaneiden potilaiden altistukset, yhteensä 354 potilasta sai metyylyfenidaattia jatkuvasti > 6 kuukauden ajan ja 136 potilasta > 12 kuukauden ajan.

Tämän jatkotutkimuksen aikana todettiin, ettei metyylyfenidaatin turvallisuusprofiili muuttunut aikuisten ADHD-potilaiden pitkäaikaisessa hoidossa. Jatkotutkimukseen osallistuneiden potilaiden haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin haittavaikutusprofiili varsinaisessa ydintutkimuksessakin. Jatkotutkimuksen aikana ei havaittu yhtäkään odottamatonta vakavaa haittavaikutusta, ja useimmat havaitut haittavaikutukset olivat odotettavissa olevia haittoja.

Haittavaikutusten kokonaismäärä sekä joidenkin tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyi altistusajan pidentyessä. Painonlaskua esiintyi 0,7 %:lla potilaista, jotka käyttivät metyylyfenidaattia ≤ 2 kk; 5,6 %:lla potilaista, jotka käyttivät metyylyfenidaattia > 6 kk; ja 7,4 %:lla potilaista, jotka käyttivät metyylyfenidaattia > 12 kk. Tutkimuksen 3.vaiheessa (6 kk:n ylläpitohoitajakso) todettiin merkitsevä, ≥ 7 % 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 suurensivat 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 % metyylyfenidaattiryhmissä ja 0,6 % lumelääkeryhmässä).

Metyylifenidaattia saaneista, lähtötasossa normaalin sykkeen omaavista potilaista 11,3 %:lla syke oli yli 100 lyöntiä minuutissa ainakin yhden lyhytaikaisen hoidon aikana suoritettuna käynnin yhteydessä (vastaava luku lumelääkeryhmässä oli vain 2,2 %). Pitkäaikaishoidossa sykkeen todettiin nousseen yli 100 lyöntiin minuutissa ainakin yhden käynnin yhteydessä 8,6 %:lla metyylyfenidaattia saaneista ja 3,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, joiden syke lähtötasossa oli normaali.

5.2 Farmakokineetiikka

Methylphenidate Stada sisältää metyylyfenidaatin rasemaattia, joka koostuu yhtä suuresta osasta d-metyylifenidaattia ja l-metyylifenidaattia.

Imeytyminen

Kun metyylyfenidaattia (säädellysti vapauttavat kovat kapselit) annetaan suun kautta lapsille, joilla on diagnosoitu ADHD, ja aikuisille, metyylyfenidaatti imeytyy nopeasti ja käyrä, joka kuvaa sen pitoisuutta plasmassa ajan funktiona, on bimodaalinen (kuvaajassa nähdään kaksi erillistä huippua, joiden välillä on noin neljä tuntia). Kerran päivässä annetun säädellysti vapautuvan metyylyfenidaatin suhteellinen hyötyosuus lapsilla ja aikuisilla on vastaavanlainen kuin kahdesti päivässä annettavan lyhytvaikutteisen metyylyfenidaatin samalla kokonaisannoksella.

Plasman metyylyfenidaattipitoisuuksien suurimpien ja pienimpien arvojen välinen vaihtelu on vähäisempää, kun käytetään kerran päivässä annettavaa säädellysti vapautuvaa metyylyfenidaattia, verrattuna kahdesti päivässä annettavaan lyhytvaikutteiseen metyylyfenidaattiin.

Ruoan vaikutus

Methylphenidate Stada säädellysti vapauttavat kovat kapselit voidaan antaa aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan. Säädellysti vapautuvan metyylyfenidaatin hyötyosuudessa ei ole todettu eroja, kun valmistetta on annettu joko runsaasti rasvaa sisältävän aamiaisen tai omenasoseen kanssa tai tyhjän mahaan. Lääkeaineen ennen aikaisesta tai liiallisesta vapautumisesta ei ole näyttöä ruuan kanssa eikä ilman ruokaa.

Jos potilas ei pysty nielemään säädellysti vapauttavia kapseleita, sisältö voidaan sirotella pehmeän ruoan päälle (esimerkiksi omenasose) ja nauttia heti (katso kohta 4.2).

Jakautuminen

Verenkierrossa metyylyfenidaatti ja sen metaboliitit ovat jakautuneet plasmassa (57 %) ja punasoluihin (43 %). Metyylifenidaatin ja sen metaboliittien proteiinisitoutuminen plasmassa on alhaista (10–33 %). Jakautumistilavuus oli $2,65 \pm 1,11$ l/kg d-metyylifenidaattia ja $1,80 \pm 0,91$ l/kg l-metyylifenidaattia. Metyylifenidaatti läpäisee veriaivoesteen helposti.

Biotransformaatio

Karboksyliesteri CES1A1:n aikaansaama metyylyfenidaatin biotransformaatio on nopea ja laaja. Metyylifenidaatti metaboloituu pääasiassa α -fenyyl-2-piperidiinietikkahapoksi (ritaliinihappo). α -fenyyl-2-piperidiinietikkahapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua lääkkeen otosta, ja tämä pitoisuus on 30–50 kertaa suurempi kuin muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa. α -fenyyl-2-piperidiinietikkahapon puoliintumisaika on noin kaksinkertainen verrattuna metyylyfenidaatin puoliintumisaikaan, ja sen keskimääräinen systeeminen puhdistuma on 0,17 l/h/kg. Kumuloituminen saattaa olla mahdollista potilailla, joilla on munuaisen vajaatoiminta. α -fenyyl-2-piperidiinietikkahapon farmakologinen aktiivisuus on vähäinen tai olematon, joten sen kumuloitumisen terapeuttinen merkitys on toissijainen. Vain pieniä määriä hydroksyloituneita metaboliitteja (kuten hydroksimetyylifenidaattia ja hydroksiritaliinihappoa) on havaittavissa.

Lääkkeen terapeuttinen vaikutus näyttää olevan pääosin kanta-aineen aikaansaama.

Eliminaatio

Metyylifenidaatin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 2 tuntia. Systemisen puhdistuman keskiarvo on $0,40 \pm 0,12$ l/h/kg d-metyylifenidaatilla ja $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg l-metyylifenidaatilla. Suun kautta annetusta metyyylifenidaatista erittyy metaboliitteina 78–97 % virtsaan ja 1–3 % ulosteeseen 48–96 tunnin aikana. Vain pieniä määriä metaboloitumatonta metyyylifenidaattia (<1 %) esiintyy virtsassa. Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan α -fenyyl-2 piperidiinietikkahappona (60–86 %), luultavasti pH:sta riippumatta.

Metyylifenidaatin farmakokinetiikassa ei ole selviä eroja lasten, joilla on hyperkineettinen häiriö/ADHD, ja terveiden aikuisten vapaaehtoisten välillä. Potilailta, joiden munuaiset toimivat normaalisti, saadut eliminaatitiedot viittaavat siihen, että muuttumattoman metyyylifenidaatin erittyminen munuaisten kautta tuskin vähenee potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Sen sijaan päämetaboliitin, α -fenyyl-2-piperidiinietikkahapon, erittyminen munuaisten kautta saattaa vähentyä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metyylifenidaatin katsotaan olevan mahdollisesti teratogeeninen kaneilla. Kahdessa eri poikueessa havaittiin vuorokausiannoksella 200 mg/kg selkärankahalkiota, johon liittyi takaraajojen epämuodostumia. Milligrammoina kilogrammoja kohti ilmaistuna tämä annos oli noin 116 kertaa suurempi kuin suurin ihmisille suositeltu annos (maximum recommended dose in humans, MRHD), 60 mg lapsilla ja nuorilla. Vuorokausiannoksella 200 mg/kg systeeminen dl-metyylifenidaattialtistus (AUC) oli kaneilla 5,1-kertainen ekstrapoloituun MRHD-annokseen nähden 60 mg:n annoksen (lapsilla ja nuorilla) antamisen jälkeen. Seuraavaksi pienemmän annoksen aikaansaama altistus, jolloin selkärankahalkiota ei havaittu, oli 0,72-kertainen ekstrapoloituun MRHD-annokseen nähden lapsilla ja nuorilla. Toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin suurta 300 mg/kg:n annosta, jonka katsotaan olevan maternaalisesti toksinen, yhtään selkärankahalkiotapausta ei havaittu 12 poikueessa, joissa oli 92 elävää sikiötä. 300 mg/kg:n annoksella systeeminen altistus (AUC) oli 7,5 kertaa suurempi kuin ekstrapoloitu ihmisen suurin terapeutinen altistus lapsilla ja nuorilla.

Geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun metyyylifenidaattia annosteltiin toistuvasti suun kautta nuorille rotille, vuorokausiannoksella 50 mg/kg (29 kertaa suurempi kuin MRHD-annos lapsilla ja nuorilla) havaittiin lokomotorisen aktiivisuuden spontaania vähenemistä, joka johtui metyyylifenidaatin liioitellusta farmakologisesta aktiivisuudesta. Altistus (AUC) oli tällä annoksella 15,1 kertaa suurempi kuin ekstrapoloitu ihmisen suurin terapeutinen altistus suurimmalla suositellulla 60 mg:n annoksella lapsilla ja nuorilla. Tiettyjen oppimistehtävien omaksumisessa havaittiin myös puutteita, ainoastaan naarilla ja suurimmalla annoksella, 100 mg/kg vuorokaudessa (58 kertaa suurempi kuin MRHD lapsilla ja nuorilla). Tällä annoksella systeeminen altistus oli 40,1-kertainen ekstrapoloituun ihmisen suurimpaan altistukseen nähden. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Toisin kuin prekliiniset löydökset viittaavat, metyyylifenidaatin pitkäaikainen käyttö ADHD:ta sairastaville lapsille on hyvin siedettyä ja parantaa suorituskykyä koulussa. Siten kliininen kokemus ei viittaa siihen, että nämä oppimista ja käyttäytymistä koskevat tulokset rotilla olisivat kliinisesti merkityksellisiä.

Karsinogeenisuus

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

Metyylifenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeutisten annosten pieninä kerrannaisina.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi

Talkki

Metakryylihapo-Metyylimetakrylaatti-kopolymeeri (1:1)

Trietyylisitraatti

Etyyliselluloosa

Hydroksipropyyliselluloosa

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Lisäksi Methylphenidate Stada 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova, Methylphenidate Stada 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova ja Methylphenidate Stada 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

Keltainen rautaoksidi (E172)

Painoväri:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

HDPE-purkki (polyeteeni), jossa turvasuljin (polypropeeni).

10, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 35363
30 mg: 35364
40 mg: 35365
60 mg: 35366

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.1.2020