

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 psykologia, 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 Stada -valmistetta 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 elämänaalueseen vaikuttavia toiminnallisia häiriöitä ainakin kahdella eri elämän osa-alueella (esim. sosiaalinen kanssakäyminen, opiskelun onnistuminen ja/tai toiminta työelämässä).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa ja toteuttaa 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 lääkemuodolla. 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 koulussaoloaikana (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 kapsелеilla 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 uihäiriöiden 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)

Suosittu Methylphenidate Stada -valmisteen 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 metyylyfenidaattihoidosta aikuisiän hoitoon

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

ADHD:n hoidon ajoittainen arviointi

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Alle 6-vuotiaat lapset

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

Potilaan lääkityksen vaihtaminen Methylphenidate Stada -valmisteseen

Kerta-annoksena annettavalla Methylphenidate Stada -valmisteealla saavutetaan vastaavanlainen kokonaismetyylifenidaattia litistus (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 lääkkeitä. 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 Stada 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 monoamiinioksidiaasin (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/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, rasitusrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöistä johtuvat sairaudet
- aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 pitkäaikaiskäytössä 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, metyyllifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkettä (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 lääkettä. 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 Stada -valmistetta ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu yli 60-vuotiailla potilailla.

Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Methylphenidate Stada -valmistetta 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, rasisurintakipua, 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 metyylifenidaattihoitoa 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 käyräselle 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 sydänvial 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 metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyyllifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärisä käynnillä.

Aivojen vaskuliitti näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä, kun potilas altistuu metyyllifenidaatille. 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 metyyllifenidaattihoitoon nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyyllifenidaattihoitoa aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön, puheen, kielen tai muistin heikentyminen.

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

Psykykkiset häiriöt

ADHD:hen liittyy usein muita psykykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Ennen metyyllifenidaattihoitoa aloitusta potilas on arvioitava olemassa olevien psykiatristen sairauksien varalta ja suvun sairaushistoria tulee kartoittaa näiltä osin (ks. kohta 4.2). Jos psykykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psykykkisen häiriön oireet pahenevat, metyyllifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

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

Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen

Metyyllifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen

Tavanomaisilla annoksilla metyyllifenidaattihoito 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 metyyllifenidaattiin 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 metyyllifenidaattihoitoa alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkäriin on arvioitava annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, pitäen mielessä, että annoksen titraaminen suuremmaksi tai pienemmäksi voi olla tarpeen. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

Itsemurhataipumus

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

Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys

Metyyllifenidaatin käyttöön voi liittyä ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista. 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

Metyyllifenidaatin 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 metyyllifenidaattihoiton 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 ja painon lasku

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

Metyyllifenidaatin 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)

Metyyllifenidaatin 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 metyyllifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyyllifenidaattihoiton aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kouristuskohtaukset

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

Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

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

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

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

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen pähteiden väärinkäyttö 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 metyyllifenidaattivalmisteen 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 pitkäaikaiskäytössä 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 metyyllifenidaattihoito-ohjelmaa. Potilaiden, joille kehittyy poikkeuksellisen pitkään kestäviä tai toistuvia ja kivuliaita erektioita, on hakeuduttava välittömästi hoitoon.

Huumeseulonta

Tämä metyyllifenidaattia sisältävä lääkevalmiste voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratorikokeissa, 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 metyyllifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyllifenidaattia käytetään

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

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Verenpainelääkkeet

Metyyliifenidaatti voi heikentää verenpainelääkkeiden vaikutusta.

Käyttö verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa

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

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

Käyttö alkoholin kanssa

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkkeiden, myös metyyliifenidaatin, 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, metyyliifenidaattihoitoa ei saa käyttää toimenpidepäivänä.

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

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

Käyttö dopaminergisten aineiden kanssa

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna

(yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta ja erityisesti sikiön takykardiaa ja hengitysvaikeuksia on ilmoitettu 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 metyyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 koneidenkäyttökykyyn. 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 metyyylifenidaatin kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä sekä kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Methyphenidate Stada -valmisteella ilmoitettujen ja muilla metyyylifenidaattivalmisteilla 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 esiintyvyyden arviointiin).

<i>Infektiot</i>	
Yleinen	Nasofaryngiitti
Melko harvinainen	Maha-suolitulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>	

Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombositopenia, anemia, trombositopeeninen purppura
Tuntematon	Pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelot, 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	Unettomuus, hermostuneisuus Poikkeava käytös*, aggressio, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, mielialan horjuvuus, levottomuus**, unihäiriö**, alentunut sukupuolivietti***, paniikkikohtaus***, stressi***, bruksismi****
Melko harvinainen	Liikavalppaus, kuulo-, näkö- ja tuntoharhat*, mielialan muutos, mielialan vaihtelut, vihamielisyys, itsemurha-ajatukset, itkuisuus, psykoottiset häiriöt *, nykimisoireet* tai Touretten oireyhtymään liittyvien nykimisoireiden paheneminen*, jännittyneisyys***
Harvinainen Hyvin harvinainen	Mania*, disorientaatio, sukuvietin häiriö Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen
Tuntematon	Harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, riippuvuus, logorrea Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääkeainemuodoilla
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen Yleinen	Päänsärky Vapina**, uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus
Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Sedaatio, liikkumispakko*** kouristukset, koreoatoidiset liikkeet palautuva aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila, maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit olivat huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyliifenidaatin vaikutus on epäselvä)
Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverisuonitulehdus, aivoverisuonitukokset, aivoverenkiertotapahtumat), Grand mal -kouristukset*, migreeni, dysfemia
<i>Silmät</i>	
Melko harvinainen Harvinainen	Kahtena näkeminen, näön hämärtyminen Akkommodaatiovaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö
<i>Sydän</i>	
Yleinen	Takykardia**, sydämentykytys, rytmihäiriö

Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Rintakipu Rasitusrintakipu Sydänpysähdys, sydäninfarkti Supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, 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 Tuntematon	Yskä, nielun ja kurkunpään kipu, hengenahdistus** Nenäverenvuoto
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen	Pahoinvointi**, suun kuivuus** Vatsakipu, epämukava olo vatsassa, oksentelu, dyspepsia***, hammaskipu***, ripuli (edellä mainittuja esiintyy tavallisesti hoidon alussa ja ne vähenevät otettaessa lääke ruoan kanssa) Ummetus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu Poikkeava maksan toiminta, kuten maksakooma
<i>Iho ja ihonalainen kudος</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, lihas kireys*** 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 Hyvin harvinainen	verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku* Sydämen sivuääni*, maksaentsyymiarvojen nousu Suurentunut alkalisien fosfaatin arvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihäntäleiden määrän pieneminen, valkosolun määrän 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
- **** 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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hoidettaessa metyyliifenidaatin yliannostusta on huomioitava lääkeaineen pitkäkestoinen vapautuminen pitkävaikutteisista lääkemuodoista.

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 elintoimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykeiltä, 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 avoinna. Lääkeaine voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihiltä ja ulostuslääkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhtelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiinia.

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

Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin tehoa metyyliifenidaatin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Metyylifenidaatti, joka on Methylphenidate Stada -valmisteen vaikuttava aine, on keskushermostostimulantti, jolla on suuremmat vaikutukset keskushermostoon kuin motorisiin toimintoihin. Kemiallisesti se on fenyylietikkahapon alkalinen esteri. Molekyyli sisältää fenyylietyyliamiinirungon, 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 metyyllifenidaatilla on todettu epäsuora sympatomimeettinen vaikutus, sillä se vapauttaa adrenergisiin hermosoluihin varastoitunutta noradrenaliinia ja estää sen takaisinottoa. Lisäksi metyyllifenidaatti vapauttaa dopamiinia ja estää sen takaisinottoa annosriippuvaisesti eli sen mukaan, miten suuri sen pitoisuus on keskushermostossa. Toisin kuin amfetamiini, metyyllifenidaatti ei vapautta katekoliamiineja eläimillä, jotka ovat saaneet esihoidona reserpiinia. Tämä tarkoittaa, että reserpiini estää metyyllifenidaatin 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 metyyllifenidaattihoito 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 metyyllifenidaattia säädellysti vapauttavan valmisteen 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 metyyllifenidaattiannos (40 mg, 60 mg tai 80 mg päivässä) säädettiin uudelleen ihanteelliselle tasolle viiden viikon pituisen vaiheen aikana (2. vaihe)

2) arvioida metyyllifenidaatin tehon säilymistä aikuisilla ADHD-potilailla kuusi kuukautta kestäneessä, satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa vieroitustutkimuksessa (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 metyyllifenidaattiannoksilla 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

arviointiassteikoilla 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 metyyllifenidaatin 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 i 40 mg	Metyylifenidaatti i 60 mg	Metyylifenidaatti i 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 neliosumman 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 merkitsevyys taso (alfa) laajennetulla gatekeeping-menetelmällä laskettuna.

**** p-arvo viittaa vertailuun lumelääkkeeseen nähden

Metyylifenidaatin tehon säilymistä arvioitiin mittaamalla metyyllifenidaattihoidon 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 metyyllifenidaattia 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* (merkitsevyytaso**)
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 metyyliifenidaattia saanutta ryhmää ja lumeryhmää vertaamalla laskettu kaksisuuntainen p-arvo

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

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

Lyhytaikaisessa hoidossa sekä naisten että miesten DSM-IV ADHD RS-pisteet paranivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän kaikissa erisuuruisia metyyliifenidaattiannoksia saaneiden ryhmissä lumelääkeryhmään verrattuna. Miehillä suurin numeerinen pisteiden nousu saavutettiin 80 mg:n metyyliifenidaattiannoksella ja naisilla paras tulos saavutettiin alhaisimmalla annoksella, eli 40 mg metyyliifenidaattia 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 metyyliifenidaattia saaneiden potilaiden altistukset, yhteensä 354 potilasta sai metyyliifenidaattia jatkuvasti > 6 kuukauden ajan ja 136 potilasta > 12 kuukauden ajan.

Tämän jatkotutkimuksen aikana todettiin, ettei metyyliifenidaatin 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 metyyliifenidaattia ≤ 2 kk; 5,6 %:lla potilaista, jotka käyttivät metyyliifenidaattia > 6 kk; ja 7,4 %:lla potilaista, jotka käyttivät metyyliifenidaattia > 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 pitkäaikaisessa hoidossa. 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 % metyyliifenidaattiryhmissä ja 0,6 % lumelääkeryhmässä).

Metyyliifenidaattia 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 metyyliifenidaattia saaneista ja 3,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, joiden syke lähtötasossa oli normaali.

5.2 Farmakokineetiikka

Methylphenidate Stada sisältää metyyliifenidaatin rasemaattia, joka koostuu yhtä suuresta osasta d-metyyliifenidaattia ja l-metyyliifenidaattia.

Imeytyminen

Kun metyyliifenidaattia (säädellysti vapauttavat kovat kapselit) annetaan suun kautta lapsille, joilla on diagnosoitu ADHD, ja aikuisille, metyyliifenidaatti 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 metyyliifenidaatin suhteellinen hyötyosuus lapsilla ja aikuisilla on vastaavanlainen kuin kahdesti päivässä annettavan lyhytvaikutteisen metyyliifenidaatin samalla kokonaisannoksella.

Plasman metyyliifenidaattipitoisuuksien suurimpien ja pienimpien arvojen välinen vaihtelu on vähäisempää, kun käytetään kerran päivässä annettavaa säädellysti vapautuvaa metyyliifenidaattia, verrattuna kahdesti päivässä annettavaan lyhytvaikutteiseen metyyliifenidaattiin.

Ruoan vaikutus

Methylphenidate Stada säädellysti vapauttavat kovat kapselit voidaan antaa aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan. Säädellysti vapautuvan metyyliifenidaatin 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 metyyliifenidaatti ja sen metaboliitit ovat jakautuneet plasmassa (57 %) ja punasoluihin (43 %). Metyyliifenidaatin ja sen metaboliittien proteiinisitoutuminen plasmassa on alhaista (10–33 %). Jakautumistilavuus oli $2,65 \pm 1,11$ l/kg d-metyyliifenidaattia ja $1,80 \pm 0,91$ l/kg l-metyyliifenidaattia. Metyyliifenidaatti läpäisee veriaivoesteen helposti.

Biotransformaatio

Karboksyliesteraasi CES1A1:n aikaansaama metyyliifenidaatin biotransformaatio on nopea ja laaja. Metyyliifenidaatti 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 metyyliifenidaatin 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 hydroksimetyyliifenidaattia 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 metyyllifenidaatista erittyy metaboliitteina 78–97 % virtsaan ja 1–3 % ulosteeseen 48–96 tunnin aikana. Vain pieniä määriä metaboloitumatonta metyyllifenidaattia (<1 %) esiintyy virtsassa. Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan α -fenyylipiperidiini-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 metyyllifenidaatin erittyminen munuaisten kautta tuskin vähenee potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Sen sijaan päämetaboliitin, α -fenyylipiperidiinietikkahapon, 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 matemaattisesti 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 terapeuttinen altistus lapsilla ja nuorilla.

Genotoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun metyyllifenidaattia 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 metyyllifenidaatin liioitellusta farmakologisesta aktiivisuudesta. Altistus (AUC) oli tällä annoksella 15,1 kertaa suurempi kuin ekstrapoloitu ihmisen suurin terapeuttinen 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, metyyllifenidaatin 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 terapeuttisten 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

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen suljin (polypropeeni)
tai
lapsiturvallinen alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus.

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. marraskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methylphenidate STADA 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Methylphenidate STADA 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Methylphenidate STADA 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Methylphenidate STADA 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Methylphenidate Stada 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
En kapsel med modifierad frisättning innehåller 17,3 mg metylfenidat motsvarande 20 mg metylfenidathydroklorid.

Methylphenidate Stada 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
En kapsel med modifierad frisättning innehåller 25,95 mg metylfenidat motsvarande 30 mg metylfenidathydroklorid.

Methylphenidate Stada 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
En kapsel med modifierad frisättning innehåller 34,6 mg metylfenidat motsvarande 40 mg metylfenidathydroklorid.

Methylphenidate Stada 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
En kapsel med modifierad frisättning innehåller 51,9 mg metylfenidat motsvarande 60 mg metylfenidathydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

Methylphenidate Stada 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 3) med vit kapselöverdel och vit kapselunderdel präglad ”20” med svart bläck, fylld med vita till benvita sfäriska pellets. Kapsellängd: 15,9 mm.

Methylphenidate Stada 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 2) med elfenbensfärgad kapselöverdel och elfenbensfärgad kapselunderdel präglad ”30” med svart bläck, fylld med vita till benvita sfäriska pellets. Kapsellängd: 18 mm.

Methylphenidate Stada 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 1) med gul kapselöverdel och gul kapselunderdel präglad ”40” med svart bläck, fylld med vita till benvita sfäriska pellets. Kapsellängd: 19,4 mm.

Methylphenidate Stada 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Ogenomskinlig hård gelatinkapsel (storlek 0) med elfenbensfärgad kapselöverdel och vit kapselunderdel präglad ”60” med svart bläck, fylld med vita till benvita sfäriska pellets. Kapsellängd: 21,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylphenidate Stada är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för behandling av Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn från 6 år, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga.

Långverkande Methylphenidate Stada kapslar är indicerade för behandling av ADHD hos vuxna som en del i det totala behandlingsprogrammet.

Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos barn

Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

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

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

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

Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos vuxna

Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Vuxna med ADHD har symtommönster som karaktäriseras av rastlöshet, otålighet och ouppmärksamhet. Symtom som hyperaktivitet tenderar att minska med ökande ålder, vilket troligen beror på anpassning, neuronal utveckling och självmedicinering. Uppmärksamhetssymtom är mer framträdande och har större inverkan på vuxna med ADHD. Diagnos av vuxna ska omfatta en strukturerad patientintervju för att fastställa aktuella symtom. Förekomst av ADHD i barndomen är ett krav och ska fastställas retrospektivt (enligt patientens journal och om inte tillgänglig genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). Tredjepartsbekräftelse är önskvärt och Methylphenidate Stada bör inte initieras när verifieringen av ADHD-symtom i barndomen är osäker. Diagnos ska inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom. Beslutet att använda stimulantia till vuxna måste grundas på en mycket noggrann bedömning och diagnosen ska omfatta måttlig till svår funktionsnedsättning i åtminstone två olika situationer (t.ex. sociala, akademiska och/eller arbetsrelaterade situationer) som påverkar flera aspekter av individens liv.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras och följas upp av en läkare som specialiserat sig på behandling av ADHD såsom en specialiserat barnläkare, barn och ungdomar psykiater eller en psykiater.

Undersökningar före behandling:

Före förskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död och, hos barn, noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fortgående monitorering:

Tillväxt (hos barn och ungdomar), vikt (hos vuxna) psykisk status och kardiovaskulär status ska kontrolleras kontinuerligt (se även avsnitt 4.4).

- blodtryck och puls ska journalföras vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad
- längd (barn), vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram
- utveckling av *nya* eller förvärring av existerande psykiska störningar ska monitoreras vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök.

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

Dosering

Methylphenidate Stada är specifikt formulerad för att motsvara dosering två gånger dagligen med en formulering med omedelbar frisättning. Cirka 50 % av den totala mängden aktiv substans är tillgänglig i oskyddad form och friges omedelbar, medan resterande 50 % friges efter ca 4 timmar.

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad.

Om symtomen förvärras eller biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen utsättas om nödvändigt.

Behandling som uppnår tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör användas. Metylfenidat med modifierad frisättning bör inte tas alltför sent på morgonen eftersom det kan orsaka sömnstörningar.

För behandling av hyperaktivitet/ ADHD bör tiden för metylfenidat intaget väljas så att de terapeutiska plasmanivåerna motsvarar skoldagen snarare än hela dagen (hos barn) och när de sociala problemen/beteendestörningarna är som störst.

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

Barn (6 års ålder och över)

Methylphenidate Stada tas en gång om dagen på morgonen. Den rekommenderade startdosen är 20 mg. När läkaren anser att en lägre dos är lämplig kan patienten påbörja behandlingen med metylfenidat 10 mg med omedelbar frisättning och successivt höja enligt rekommendationer för den beredningen. Maximal daglig dos av metylfenidat är 60 mg.

Om effekten av läkemedlet avtar för tidigt på eftermiddagen eller kvällen kan beteendestörningar och/eller insomningssvårigheter inträffa. En låg kvälldos av metylfenidat med omedelbar frisättning kan avhjälpa detta problem.

Det kan också övervägas om adekvat symtomkontroll kan uppnås med dosering av metylfenidat med omedelbar frisättning 2 gånger dagligen i dessa fall.

För- och nackdelar med en låg kvälldos av metylfenidat med omedelbar frisättning bör övervägas avseende insomningssvårigheter.

Behandling bör inte fortsätta med metylfenidat med modifierad frisättning om en extra kvälldos av metylfenidat med omedelbar frisättning är nödvändig, om det inte redan är känt att motsvarande extra dos också var nödvändig för en tablett med omedelbar frisättning tagen vid frukost/lunch.

Vuxna

Methylphenidate Stada tas en gång dagligen, vanligtvis på morgonen. Tidpunkten för intaget kan anpassas efter patientens individuella behov, men då det kan orsaka sömnstörningar bör intaget inte ske för sent på morgonen. Dosen ska titreras individuellt. Behandling som uppnår tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör användas. Endast metylfenidat med modifierad frisättning ska användas för behandling av ADHD hos vuxna. En maximal daglig dos om 80 mg skall inte överskridas.

Patienter som är nyinsatta på metylfenidat (se avsnitt 5.1)

Den rekommenderade startdosen av Methylphenidate Stada hos patienter som för närvarande inte behandlas med metylfenidat är 20 mg dagligen. För vuxna kan dosen av Methylphenidate Stada justeras med 20 mg intervall från vecka till vecka. För lägre doser eller kortare intervall finns andra styrkor av andra metylfenidat-innehållande preparat tillgängliga.

Patienter som övergår från behandling med metylfenidat under ungdomen till vuxen ålder

Behandling kan fortsätta med samma dagliga dos. Om patienten tidigare behandlades med kortverkande tabletter, ska en övergång till lämplig rekommenderad dos av Methylphenidate Stada långverkande kapslar ske (se "Övergång till behandling med Methylphenidate Stada" nedan).

Periodisk bedömning av ADHD behandlingen

Methylphenidate Stada bör avbrytas periodiskt för att bedöma patientens tillstånd. Förbättring kan därvid visa sig kvarstå när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent. Behandlingen kan vid behov påbörjas igen för att kontrollera symptomen på ADHD. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, vara obegränsad. Metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten.

Särskilda populationer

Äldre

Methylphenidate Stada ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts vid ADHD hos patienter äldre än 60 år.

Nedsatt leverfunktion

Methylphenidate Stada har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Methylphenidate Stada har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iaktas för dessa patienter.

Barn under 6 år

Methylphenidate Stada ska inte ges till barn under 6 år. Säkerhet och effekt hos denna åldersgrupp har inte fastställts.

Övergång till behandling med Methylphenidate Stada långverkande kapslar

Methylphenidate Stada långverkande kapslar givet som engångsdos och kortverkande metylfenidat givet 2 gånger dagligen har samma biotillgänglighet.

Rekommenderad dos av Metylphenidate Stada ska överensstämma med den totala dagliga dosen av kortverkande tabletter och ska inte överskrida 60 mg för barn eller 80 mg för vuxna.

Den rekommenderade dosen av Metylphenidate Stada för patienter som övergått från en formulering med omedelbar frisättning eller en formulering med modifierad frisättning till Metylphenidate Stada är som följer:

Tabell 1

Tidigare dos av metylfenidat		Rekommenderad dos av Metylphenidate Stada
omedelbar frisättning	modifierad frisättning	
10 mg metylfenidat 2 gånger dagligen.	20 mg modifierad frisättning av metylfenidat	20 mg dagligen
15 mg metylfenidat 2 gånger dagligen.	30 mg modifierad frisättning av metylfenidat	30 mg dagligen
20 mg metylfenidat 2 gånger dagligen.	40 mg modifierad frisättning av metylfenidat	40 mg dagligen
30 mg metylfenidat 2 gånger dagligen.	60 mg modifierad frisättning av metylfenidat	60 mg dagligen

Den maximala dagliga dosen av metylfenidat är 60 mg för behandling av ADHD hos barn och 80 mg för behandling av ADHD hos vuxna.

Vid behov av annan dosering ska val av initialdos göras baserat på klinisk bedömning. Dosen av Metylphenidate Stada för behandling av ADHD hos barn justeras därefter veckovis i steg om 10 mg, upp till verksamt dosnivå.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt hos barn och ungdomar i kontrollerade studier. Långtidssäkerhet för metylfenidat har inte utvärderats systematiskt hos vuxna i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, vara obegränsad. Metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten. Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till patienter med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av patientens tillstånd (för barn företrädesvis under skollov). Förbättring kan därvid visa sig kvarstå när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Dosminskning och utsättning

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder ska doseringen minskas eller sättas ut.

Vuxna

Endast formulering med modifierad frisättning ska användas för behandling av ADHD hos vuxna. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp för andra beredningsformer.

Administreringsätt

Metylphenidate Stada skall sväljas.

Metylphenidate Stada kan tas med eller utan föda. Kapslarna sväljs vanligen hela, alternativt kan kapselinnehållet strös ut över en mindre mängd föda.

Kapselinnehållet får inte krossas, tuggas eller delas upp på flera behandlingstillfällen.

Administrering genom att strö kapselns innehåll ut över mat

För att underlätta intaget kan kapslarna med modifierad frisättning öppnas försiktig och innehållet strös på mjuk mat (t.ex. äppelmos). Födan som blandas med kapselinnehållet får inte vara varm eftersom det kan påverka beredningsformens specifika egenskaper. Blandningen av föda och läkemedel ska omedelbart intas i sin helhet och får inte sparas. Kapselinnehållet som strös på mat (t.ex. äppelmos) får inte krossas, tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- glaukom
- feokromocytom
- under behandling med monoaminoxidas (MAO)-hämmare, samt inom minst 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertensiv kris (se avsnitt 4.5)
- hypertyroidism eller tyreotoxikos
- diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning.
- diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och channelopathy (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler).
- existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskulit eller stroke.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Methylphenidate Stada är inte indicerat för alla patienter med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av symtomen (för barn i förhållande till barnets ålder).

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt hos barn och ungdomar i kontrollerade studier. Långtidssäkerhet för metylfenidat har inte utvärderats systematiskt hos vuxna i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, vara obegränsad. Hos barn och ungdomar med ADHD avslutas metylfenidatbehandling vanligtvis under eller efter puberteten. Patienter som behöver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt (hos barn), längd, aptit, utveckling av nya eller förvärrande av existerande psykiska störningar. Psykiska störningar som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller röst-tics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragenhet eller uttalad perseveration.

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till patienter med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av patientens tillstånd (för barn företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Användning till äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt av Methylphenidate Stada har inte studerats vid ADHD hos patienter äldre än 60 år.

Användning till barn under 6 år

Methylphenidate Stada ska inte ges till barn under 6 år. Säkerhet och effekt av metylfenidat hos denna åldersgrupp har inte fastställts.

Kardiovaskulär status

För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign arrytm) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvaro av hjärtsjukdom. Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom. Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under metylfenidatbehandling ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning av specialist.

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen upplever förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck observerades även i data från kliniska studier på vuxna patienter med ADHD. Dessa förändringar var dock mindre jämfört med de skillnader som observerats för barn och ungdomar (ca 2–3 mmHg jämfört med kontrollgruppen). Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är inte känd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier. **Försiktighet är indicerat vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens.** Se avsnitt 4.3 för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerade. Se avsnitt 5.1 under rubriken ”ADHD hos vuxna”.

Kardiovaskulär status ska noggrant övervakas. Blodtryck och puls ska journalföras vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad.

Användning av metylfenidat är kontraindicerat vid vissa existerande kardiovaskulära sjukdomar såvida inte råd har erhållits av specialist i hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3).

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem

Plötslig död har rapporterats i samband med användning av CNS-stimulerande medel vid normala doser hos barn, varav somliga hade kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, rekommenderas inte stimulantia till patienter med kända kardiella strukturavvikelse, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar eller andra allvarliga hjärtproblem, vilka kan göra dem extra sårbara för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulerande läkemedel.

Felanvändning och kardiovaskulära händelser

Felanvändning av CNS-stimulerande medel kan ha samband med plötslig död och andra allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Cerebrovaskulära rubbningar

Se avsnitt 4.3 beträffande cerebrovaskulära tillstånd där behandling med metylfenidat är kontraindicerat. Patienter med ytterligare riskfaktorer (såsom kardiovaskulär sjukdom i anamnesen, samtidig behandling med läkemedel som höjer blodtrycket) bör bedömas vid varje besök med avseende på neurologiska tecken och symtom efter påbörjad behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulit verkar vara en mycket sällsynt idiosynkratisk reaktion på exponering för metylfenidat. Det finns få bevis för att högriskpatienter kan identifieras och symtomdebuten kan vara den första indikationen på ett underliggande kliniskt problem. Tidig diagnos baserad på hög misstanke kan möjliggöra omedelbar utsättning av metylfenidat och tidig behandling. Diagnosen bör därför övervägas hos varje patient som utvecklar nya neurologiska symtom som överensstämmer med cerebral ischemi under metylfenidatterapi. Dessa symtom kan inkludera svår huvudvärk, känslobortfall, svaghet, paralyt och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

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

Psykiska störningar

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Innan behandling med metylfenidat påbörjas, ska patienten bedömas med avseende på existerande psykiatriska störningar och familjär förekomst därav bör fastställas (se avsnitt 4.2). Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

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

Förvärrande av existerande psykotiska eller maniska symtom

Metylfenidat kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

Uppträdande av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska symtom (syn-/känsl-/hörselhallucinationer och vanföreställningar) eller mani hos patienter utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av metylfenidat vid normala doser (se avsnitt 4.8). Om maniska eller psykotiska symtom uppträder bör metylfenidat övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämplig.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärrande av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppträdande eller förvärrande av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök. Läkaren bör utvärdera behovet av justering av behandlingen hos patienter som uppvisar beteendeförändring och beakta att upp- eller nedtitrering av dosen kan vara lämplig. Avbrott i behandlingen kan övervägas.

Själv mordstendens

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

Ångest, agitation eller spänningar

Metylfenidat förknippas med förvärrande av existerande ångest, agitation eller spänningar. Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska **kontrolleras regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärrande av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Bipolära sjukdomar

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av metylfenidat för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom (inklusive obehandlad bipolär sjukdom typ I eller andra bipolära sjukdomar) på grund av möjligt påskyndande av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med metylfenidat bör patienter med samtidiga depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av självmord, bipolär sjukdom och depression. **Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas med avseende på symtom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.**

Tillväxt

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

Effekterna av metylfenidat på slutlig längd och vikt är ännu okända och studeras för närvarande.

Längd (hos barn), vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram. För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat eller vuxna patienter där en markant viktminskning observeras under behandlingen, kan behandlingen behöva avbrytas.

Tics

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärrande av motoriska och verbala tics. Förvärrande av Tourettes syndrom har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom hos patienter bör föregå användning av metylfenidat. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärrande av tics under behandlingen med metylfenidat. **Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Epileptiska anfall

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Metylfenidat kan sänka krampröskeln hos patienter med epileptiska anfall i anamnesen, hos patienter med tidigare EEG-avvikelse utan epileptiska anfall samt, i sällsynta fall, hos patienter utan epileptiska anfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelse. Vid ökning av anfallsfrekvensen eller om anfall uppträder för första gången ska metylfenidat sättas ut.

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på risk för avvikande användning, felanvändning eller missbruk av metylfenidat.

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med känt drog- eller alkoholberoende på grund av risken för missbruk, felanvändning eller avvikande användning.

Kroniskt missbruk av metylfenidat kan leda till påtaglig toleransutveckling och psykologiskt beroende med varierande grader av onormalt beteende. Verkliga psykotiska episoder kan uppträda, särskilt vid parenteralt missbruk.

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotsyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska alla tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD. Försiktighet ska iaktas hos emotionellt labila patienter såsom de med tidigare drog- eller alkoholberoende, eftersom sådana patienter kan öka dosen på eget initiativ.

För vissa patienter med hög risk för missbruk kan metylfenidat eller andra stimulantia vara olämpliga och behandling med icke-stimulantia ska övervägas.

Utsättning av behandling

Noggrann övervakning krävs när läkemedlet sätts ut eftersom detta kan demaskera depression eller kronisk överaktivitet. Vissa patienter kan kräva långvarig uppföljning.

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

Trötthet

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

Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på

individuell basis och beror på avsedd effektduration. Endast metylfenidat med modifierad frisättning ska användas för behandling av ADHD hos vuxna.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Hematologiska effekter

Säkerheten vid långtidsbehandling med metylfenidat är inte fullständigt känd. Vid leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andra avvikelser, inklusive de som tyder på allvarliga njur- eller leverproblem, ska utsättning av läkemedlet övervägas (se avsnitt 4.8).

Priapism

Långvariga och smärtsamma erektioner har rapporterats vid användning av metylfenidatprodukter, främst i samband med ändring av behandlingsregimen för metylfenidat. Patienter som får onormalt långvariga eller frekventa och smärtsamma erektioner ska söka vård omedelbart.

Undersökningar

Detta läkemedel innehåller metylfenidat vilket kan inducera ett falskt positivt laboratorievärde för amfetamin, speciellt med immunanalytisk test.

Dopingvarning

Idrottare måste vara medvetna om att detta läkemedel kan ge en positiv reaktion på "anti-doping" -test.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet iakttagas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster.

Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och l enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av kumarinantikoagulantia, antikonvulsiva läkemedel (tex fenobarbital, fenytoin, primidon) och vissa antidepressiva läkemedel (tricykliska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare). När behandling med metylfenidat påbörjas eller avslutas kan det bli nödvändigt att justera dosen för dessa läkemedel som redan tas och övervaka plasmakoncentrationer (respektive koagulationstider för kumarin).

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel mot hypertoni

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

Blodtryckshöjande läkemedel

Försiktighet tillrådes för patienter behandlade med metylfenidat tillsammans med annat läkemedel som också kan höja blodtrycket (se även avsnitten om kardiovaskulära och cerebrovaskulära tillstånd i avsnitt 4.4).

På grund av risken för hypertonisk kris är metylfenidat kontraindicerat hos patienter som behandlas med MAO-hämmare (pågående behandling eller behandling under de senaste 14 dagarna) (se avsnitt 4.3).

Alkohol

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling. Vid mycket höga alkoholkoncentrationer kan den kinetiska profilen ändras i riktning mot att efterlikna tabletter med snabb frisättning.

Anestesimedel

Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket och hjärtfrekvensen under operationen. Om operation är planerad, ska metylfenidat inte användas på operationsdagen.

Centralt verkande alfa-2-agonister (t.ex. klonidin)

Säkerheten vid långtidsanvändning av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

Dopaminerga läkemedel

Försiktighet rekommenderas vid administrering av metylfenidat tillsammans med dopaminerga läkemedel, inklusive antipsykotika. På grund av att en dominerande verkan av metylfenidat är ökning av extracellulära dopaminnivåer kan metylfenidat vara förbundet med farmakodynamiska interaktioner när det ges tillsammans med direkta och indirekta dopaminagonister (inklusive DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från en kohortstudie med totalt cirka 3 400 graviditeter som exponerats under den första trimestern tyder dock inte på en ökad risk för missbildningar totalt sett. En liten ökning påvisades av hjärtmissbildningar (poolad justerad relativ risk, 1,3; 95 % CI, 1,0–1,6) motsvarande tre ytterligare spädbarn med medfödda hjärtmissbildningar per 1 000 kvinnor som fått metylfenidat under graviditetens första trimester, jämfört med icke-exponerade graviditeter.

Fall av neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, specifikt fetal takykardi och andnöd har rapporterats i spontana fallrapporter.

Djurstudier har endast gett bevis för reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för modern. (Se avsnitt 5.3).

Metylfenidat rekommenderas inte under graviditet om inte ett kliniskt beslut tas att senareläggning av behandlingen kan utgöra en större risk för graviditeten.

Amning

Metylfenidat har påvisats i bröstmjolk hos en kvinna som behandlats med metylfenidat.

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

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

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga humandata avseende effekt av metylfenidat på fertilitet. Inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet har observerats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Det kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda

maskiner. Patienterna bör varnas för dessa eventuella effekter och, om de påverkas, rådas att undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier och i spontanrapporter efter godkännandet för försäljning av metylfenidat. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Methylphenidate Stada och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Tabellen gäller för barn, ungdomar och vuxna.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Vanliga	Nasofaryngit
Mindre vanliga	Gastroenterit
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopenisk purpura
Ingen känd frekvens	Pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus* och utslag
<i>Metabolism och nutrition*</i>	
Mycket vanliga	Minskad aptit**
Vanliga	Anorexi, minskad aptit, måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt under långvarig användning hos barn*, Viktminskning hos vuxna*
<i>Psykiska störningar*</i>	
Mycket vanliga	Sömlöshet, nervositet
Vanliga	Onormalt beteende* aggression, agitation*, ångest*, depression*, irritabilitet, onormalt beteende, rastlöshet**, sömnstörningar**, nedsatt libido***, panikattack***, stress***, bruxism****
Mindre vanliga	Vaksamhet, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, humörförändring, humörsvängningar, självmordstanker, gråtmildhet, psykotiska tillstånd*, tics* eller förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, anspänning***
Sällsynta	Mani*, desorientering, libidostörningar
Mycket sällsynta	Självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnesstämning*, onormala tankar, apati, repetitiva beteenden, överfokusering
Ingen känd frekvens	Vanföreställningar*, tankestörningar, förvirringstillstånd, beroende, logorré. Fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga	Huvudvärk

Vanliga	Tremor**, somnolens, yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet
Mindre vanliga	Sedation, akatisi***
Mycket sällsynta	Konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom, malignt neuroleptikasyndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar.)
Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulära störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebral artrit, cerebral ocklusion och cerebrovaskulära händelser, grand mal-anfall*, migrän, stamning
<i>Ögon</i>	
Mindre vanliga	Diplopi, dimsyn
Sällsynta	Svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar
<i>Hjärtat</i>	
Vanliga	Takykardi**, hjärtklappning, arrytm
Mindre vanliga	Bröstmärta
Sällsynta	Angina pectoris
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt
Ingen känd frekvens	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier
<i>Blodkärl*</i>	
Vanliga	Hypertoni, perifer kyla**
Mycket sällsynta	Cerebral arterit och/eller ocklusion, Raynauds fenomen
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Vanliga	Hosta, smärta i svalg/strupe, dyspné**
Ingen känd frekvens	Epistaxis
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga	Illamående**, muntorrhet**
Vanliga	Buksmärta, magbesvär, kräkningar, dyspepsi***, tandvärk***, diarré (dessa effekter inträffar vanligtvis i början av behandlingen och kan lindras genom samtidigt födointag)
Mindre vanliga	Förstoppning
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga	Ökning av leverenzym
Mycket sällsynta	Onormal leverfunktion inklusive leverkoma
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	Hyperhidros**, alopeci, klåda, utslag, urtikaria
Mindre vanliga	Angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd
Sällsynta	Makulära utslag, erytem
Mycket sällsynta	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Vanliga	Artralgi
Mindre vanliga	Myalgi, muskelryckningar, muskelspänningar***
Mycket sällsynta	Muskelkramper
Ingen känd frekvens	Trismus****
<i>Njuror och urinvägar</i>	
Mindre vanliga:	Hematuri
Ingen känd frekvens	Inkontinens
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Sällsynta	Gynekomasti
Ingen känd frekvens	Erektill dysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	Pyrex, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn*, nervositetskänsla***, trötthet**, törst***
Mindre vanliga	Bröstmärta

Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Plötslig kardiell död* Obehagskänsla i bröstet, hyperpyrex
<i>Undersökningar</i>	
Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning* Blåsljud på hjärtat*, ökning av leverenzym Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter

* Se avsnitt 4.4

** Biverkningar från kliniska studier med vuxna patienter som rapporterats med en högre frekvens än hos barn och ungdomar.

*** Biverkningar från kliniska studier med vuxna patienter som inte rapporterats hos barn och ungdomar.

**** Baserat på frekvensen som beräknats i ADHD-studier på vuxna (inga fall har rapporterats i pediatrika studier).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat med denna läkemedelsform beaktas.

Tecken och symtom

Akut överdos av metylfenidat, framförallt till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring, hallucinationer, delirium, svettningar, huvudvärk, hyperpyrex, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, hypertoni, mydriasis och torra slemhinnor.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat.

Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

Patienten måste skyddas från att skada sig själv och mot externa stimuli som kan förvärra den redan befintliga överstimuleringen. Om tecknen och symtomen inte är alltför allvarliga och patienten är vid medvetande kan maginnehållet tömmas ut genom induktion av kräkningar eller magsköljning. Innan magsköljning genomförs ska eventuell agitation och kramper kontrolleras och luftvägarna skyddas. Andra åtgärder för att avgifta tarmarna innefattar administrering av aktivt kol och ett laxermedel. Vid allvarlig intoxication ska en noggrant titrerad dos av bensodiazepin ges innan magsköljning genomförs.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Psykostimulantia och medel vid ADHD, Centralt verkande sympatometika, ATC-kod: N06BA04

Verkningsmekanism

Metylfenidat, den aktiva substansen i Methylphenidate Stada, är ett CNS-stimulerande medel med mer uttalade effekter på mentala än på motoriska aktiviteter. Kemiskt är det en alkalisk ester av fenylättiksyra. Molekylen innehåller kärnfunktionen (backbone) för fenyletylamin, vilket anses vara orsaken till de amfetaminliknande effekterna. Metylfenidat innehåller två kirala center och har därmed fyra stereoisomerer. Den farmakodynamiskt aktiva konfigurationen är treoforment. D-isomeren är mer farmakologiskt aktiv än l-isomeren.

I djurstudier uppvisar metylfenidat en indirekt sympatomimetisk effekt genom att frigöra noradrenalin från intraneuronala depåer av adrenergiska neuroner och hämma upptaget av det. Beroende på dosens storlek frigör metylfenidat även dopamin och förhindrar dess upptag, dvs. när koncentrationen i centrala nervsystemet ökar. I motsats till amfetamin frigör metylfenidat inte katekolaminer hos djur som först behandlats med reserpine. Detta betyder att reserpin hämmar metylfenidatinducerade stereotypier.

Verkningsmekanismen hos människa är inte fullständigt klarlagd, tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Den mekanism med vilken metylfenidat utövar sin mentala effekt och effekt på beteendet är inte klart fastställt.

Den indirekta sympatomimetiska effekten av metylfenidat hos människa kan orsaka högt blodtryck, hög hjärtfrekvens och nedsatt muskeltonus i luftrören, men dessa effekter är vanligtvis inte särskilt påtagliga. Den CNS-stimulerande effekten av metylfenidat kan observeras i form av till exempel förbättrad koncentrations-, prestations- och beslutsförmåga, psykofysisk aktivitet och undertryckande av trötthet och fysisk utmattning. I synnerhet felanvändning kan leda till felbedömningar av den egna prestationsgränsen, och till och med till en kollaps i de fysiologiska funktionerna och dödsfall vid överdosering. Metylfenidat kan dämpa aptiten och vid höga doser leda till förhöjd kroppstemperatur. Vid höga doser eller långvarig användning kan även beteendestereotypier uppkomma.

ADHD hos vuxna

Metylfenidat har utvärderats i en kombinerad grundstudie över kort och lång tid bestående av tre perioder (Period 1 = 9 veckors korttidsbehandling, Period 2 = 5 veckors öppen behandling med metylfenidat utan placebokontroll, Period 3 = randomiserad utsättningsfas). Grundstudien följdes av en 26 veckors öppen förlängningsstudie.

Grundstudien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Totalt ingick 725 vuxna patienter (395 män och 330 kvinnor) med ADHD-diagnos enligt kriterierna i DSM-IV. Studien var designad att:

- 1) Fastställa effekt och säkerhet för metylfenidat för vuxna (18–60 år) i parallella grupper under en 9-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad period (period 1) bestående av en 3-veckors titreringsfas samt en efterföljande 6-veckors fas med fast dosering (40 mg, 60 mg, 80 mg/dag eller placebo). Därefter titrerades patienterna till optimal dos (40 mg, 60 mg eller 80 mg/dag) under en 5-veckorsperiod (period 2).
- 2) Utvärdera bibehållen effekt av metylfenidat hos vuxna med ADHD i en 6-månaders, dubbelblind, randomiserad utsättningsstudie (period 3).

Effekt utvärderades enligt DSM-IV ADHD skattningsskala (DSM-IV ADHD RS) för symtomkontroll och Sheehan Disability Score (SDS) för funktionsförbättring som förbättring av respektive totala poäng från utgångsvärdet till slutet av den första perioden. Samtliga dosnivåer av metylfenidat visade signifikant bättre symtomkontroll ($p < 0,0001$ för samtliga dosnivåer) jämfört med placebo mätt som minskning av totala DSM-IV ADHD RS poäng. Samtliga doser av metylfenidat visade signifikant större funktionsförbättring ($p=0,0003$ vid 40 mg, $p=0,0176$ vid 60 mg, $p < 0,0001$ vid 80 mg) jämfört med placebo mätt som förbättring av totala SDS poäng (se tabell 2).

Klinisk effekt visades vid samtliga tre dosnivåer av metylfenidat vid användning av följande skolor: behandlarskattad CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) och CGI-S (Clinical Global Improvement-Severity), patientskattad ASRS (Adult Self-Rating Scale) och observatörskattad CAARS O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version). Resultaten var till förmån för metylfenidat jämfört med placebo vid alla bedömningstillfällen under period 1.

Tabell 2 Analys av förbättring från utgångsvärde 1 till slutet av period 1 i DSM IV ADHD RS totala poäng och SDS totala poäng efter behandling / (LOCF*) för period 1

		Metylfenidat 40 mg	Metylfenidat 60 mg	Metylfenidat 80 mg	Placebo
Förbättring av DSM- IV ADHD RS från baseline	N	160	155	156	161
	Medelvärde (LS)*	15,45	14,71	16,36	9,35
	p- värde****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Signifikans- nivå	0,0167	0,0208	0,0313	
Förbättring av totala DSD poäng från baseline	N	151	146	148	152
	Medelvärde (LS)	5,89	4,9	6,47	3,03
	p- värde****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Signifikans- nivå ***	0,0167	0,0208	0,0313	

*LOCF – Last Observation Carried Forward. Sista besök för varje patient med data från 6-veckors fasen med fast dosering under period 1 har använts.

**Medelvärde (LS) - Genomsnittlig förbättring av medelvärde (LS) baserat på ANCOVA (Analysis of Covariance) med behandlingsgrupp och center som faktorer och baseline för totala DSM-IV ADHD RS poäng och totala SDS poäng som kovariat.

***Signifikansnivå =final dubbelsidig signifikansnivå (alfa) för testet efter utökad gatekeeping procedure.

****p-värdet avser jämförelse mot placebo.

Bibehållen effekt utvärderades genom att mäta procentandel av behandlingssvikt med metylfenidat jämfört med placebo vid slutet av en 6-månaders period med underhållsbehandling (se tabell 3). Efter att dosen av metylfenidat optimerats under period 2, fortsatte ca 79 % av patienterna att upprätthålla sjukdomskontroll under 6 månader ($p < 0,0001$ jämfört med placebo) i period 3. En oddskvot på 0,3 tyder på att patienter som behandlats med placebo löpte en 3 gånger större risk för behandlingssvikt jämfört med metylfenidat.

Tabell 3 Procentandel av behandlingssvikt under period 3

	Metylfenidat (samtliga styrkor) jämfört med placebo			
	Metylfenidat (samtliga styrkor) N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Oddskvot (95% CI)	P-värde* (signifikans nivå**)
Behandlingssvikt	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Ingen behandlingssvikt	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Dubbelsidigt p-värde baserat på jämförelse mellan varje grupp på långverkande Ritalin kapslar och placebo med användning av logistisk regressionsmodell.

**Signifikansnivå = final dubbelsidig signifikansnivå (alfa) för testet efter utökad gatekeeping procedure.

Patienter som gick in i period 3 hade behandlats med metylfenidat i sammanlagt 5–14 veckor under period 1 och 2. Patienter som därefter fick placebo i period 3 upplevde inte ökade tecken på utsättningssymtom eller rebound-fenomen jämfört med patienter som fortsatte på behandling med metylfenidat.

Under korttidsbehandlingen förbättrades DSM IV ADHD RS resultaten signifikant för både kvinnor och män i alla metylfenidat dosgrupper jämfört med placebogruppen. Bäst numerisk förbättring av poängen för män uppnåddes med metylfenidat 80 mg, medan bäst förbättring för kvinnor erhöles i den lägsta dosgruppen, metylfenidat 40 mg. Denna trend var inte signifikant och sågs inte under långtidsbehandling. En något högre incidens av biverkningar observerades hos kvinnor jämfört med män. Generellt uppvisades dock en likartad säkerhetsprofil för män och kvinnor. Därför ska dosen titreras individuellt (maximal möjlig dos 80 mg/dag). Behandling, med lägsta totala dagliga dos, som uppnår tillfredsställande symtomkontroll bör användas.

Den 26 veckor öppna förlängningen av grundstudien med metylfenidat, som omfattade 298 vuxna patienter med ADHD, visade långtidssäkerhet för metylfenidat. Om den kontinuerliga exponeringen för metylfenidat kombineras hos samtliga patienter som behandlats i grund- och förlängningsstudierna erhöles totalt 354 patienter metylfenidat kontinuerligt under >6 månader och 136 patienter under >12 månader.

Säkerhetsprofilen för metylfenidat förändrades inte med längre behandlingstider för vuxna ADHD patienter, men frekvensen av vissa biverkningar ökade med tiden för exponering enligt observationer från förlängningsstudien. Inga oväntade allvarliga biverkningar observerades i denna förlängningsstudie och även de flesta av de observerade biverkningarna förväntades.

Totala frekvensen biverkningar och vissa specifika biverkningar ökade med tiden för exponering hos vuxna, Minskad vikt inträffade hos 0,7 % (≤ 2 månader), 5,6 % (>6 månader) och 7,4 % (>12 månader) av patienterna. En signifikant viktminskning ≥ 7 % sågs hos 13,8 % av patienterna i Period 3 (under den 6 månader långa underhållsperioden) jämfört med baseline i den pivotala studien för vuxna. Sömlöshet/initial sömlöshet/sömnstörningar ökade vid långtidsbehandling >12 månader. Incidensen av nedstämdhet ökade något över tid (4,8 % för perioderna < 2 månader, 4,5 % för >6 månader och 6,6 % >12 månader) medan depression minskade över tid (0 % efter >12 månader). Incidensen av takykardi och hjärtklappning ökade något vid långtidsexponering (takykardi: 4,8 % vid exponering < 2 månader och 6,6 % vid exponering > 12 månader; hjärtklappning 6,9 % vid exponering < 2 månader och 9,6 % vid exponering > 12 månader). Incidensen av högt blodtryck ökade också något vid långtidsexponering: från 2,1 % vid exponering < 2 månader till 5,1 % vid exponering > 12 månader. Genomsnittlig förändring i hjärtfrekvens ökade från 2,4 slag per minut (bpm) (exponering < 2 månader) till 4,9 respektive 4,8 bpm (exponering >6 månader respektive exponering >12 månader).

Vid baseline var procentandelen av patienterna med hjärtfrekvens > 100 bpm mycket liten (0,4 % i gruppen med aktiv behandling och 0,6 % i placebogruppen), medan 11,3 % av patienterna under korttidsbehandling med metylfenidat med normal hjärtfrekvens vid baseline utvecklade ett högsta värde för hjärtfrekvens > 100 bpm vid åtminstone ett av besöken (och endast 2,2 % i placebogruppen). Under långtidsbehandling utvecklade 8,6 % av patienterna med aktiv behandling och med normal hjärtfrekvens vid baseline ett högsta värde för hjärtfrekvens > 100 bpm vid åtminstone ett av besöken jämfört med 3,4 % av patienterna med normal hjärtfrekvens vid baseline i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Methylphenidate Stada innehåller racematet av metylfenidat, vilket består av lika delar d-metylfenidat och l-metylfenidat.

Absorption

Metylfenidat absorberas snabbt. Efter oral administrering av metylfenidat (hårda kapslar med modifierad frisättning) till barn diagnostiserade med ADHD och vuxna, absorberas metylfenidat snabbt och har en plasmaprofil med två olika frisättningsfaser (dvs två separata toppar cirka fyra timmar från varandra). Absorptionsgraden för metylfenidat, som ges en gång om dagen till barn och vuxna, är jämförbar med konventionella beredningar med omedelbar frisättning som ges två gånger om dagen.

Metylfenidat med modifierad frisättning tas en gång om dagen och minimerar de fluktuationer mellan topp- och bottenkoncentrationer som uppträder med metylfenidat med omedelbar frisättning som tas två gånger om dagen.

Effekt av födointag

Metylfenidate Stada, hårda kapslar med modifierad frisättning kan administreras med eller utan mat. Inga skillnader avseende biotillgängligheten för metylfenidat med modifierad frisättning noterades när det administrerades med antingen en fettrik frukost eller på äpplemos jämfört med administrering på fastande mage.

För patienter som inte kan svälja kapslarna med modifierad frisättning kan innehållet strös på mjuk mat (t.ex. äpplemos) och intas omedelbart (se avsnitt 4.2).

Distribution

I blodet distribueras metylfenidat och dess metaboliter i plasman (57 %) och erytrocyterna (43 %). Metylfenidat och dess metaboliter har en låg bindning till plasmaproteiner (10–33 %). Distributionsvolymen för metylfenidat var $2,65 + 1,11$ l/kg för d-MPH och $1,80 + 0,91$ l/kg för l-MPH. Metylfenidat passerar lätt blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Metabolism av metylfenidat via karboxylesteras CES1A1 är snabb och omfattande. Metylfenidat metaboliseras huvudsakligen till alfa-fenyl-piperidinättiksyra (ritalinsyra). Maximal plasmakoncentration av alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra (ratalinsyra) (PPAA) nås ca 2 timmar efter administrering av metylfenidat och är 30–50 gånger högre än för oförändrad substans. Halveringstiden för alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra är ca. dubbelt så lång tid som för metylfenidat, och dess genomsnittliga systemiska clearance är $0,17$ l/h/kg. Accumulering kan därför vara möjlig hos patienter med njurinsufficiens. Eftersom alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra har föga eller ingen farmakologisk aktivitet spelar detta en underordnad terapeutisk roll. Endast små mängder av hydroxylerade metaboliter (t.ex. Hydroxymetylfenidat och hydroxyritalinsyra) kan upptäckas.

Terapeutisk aktivitet tycks främst bero på moderföreningen.

Eliminering

Metylfenidat elimineras från plasma med en genomsnittlig halveringstid på 2 timmar. Systemisk clearance är $0,40 \pm 0,12$ l/h/kg av d-MPH och $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg l-MPH. Efter oral administrering utsöndras 78–97 % av den administrerade dosen i urinen och 1–3 % i feces som metaboliter inom 48 till 96 timmar. Endast små mängder (<1 %) oförändrat metylfenidat förekommer i urinen. Huvuddelen av dosen utsöndras i urinen som alfa-fenyl-piperidinättiksyra (60–86 %), troligen oberoende av pH.

Det finns inga uppenbara skillnader i farmakokinetiken för metylfenidat mellan barn med hyperkliniska störningar/ADHD och friska vuxna frivilliga. Data från patienter med normal njurfunktion visar att utsöndringen av oförändrat metylfenidat via njurarna med största sannolikhet inte minskas vid nedsatt njurfunktion. Dock kan utsöndringen av alfa-fenyl-piperidinättiksyra via njurarna reduceras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metylfenidat anses vara potentiellt teratogent hos kaniner. Vid en dos på 200 mg/kg/dag observerades ryggmäragsbräck med deformiteter i bakbenen i två separata kullar. I mg/kg var denne dos ungefär 116 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen till människor (MRHD) på 60 mg till barn och

ungdomar. Hos kaniner var exponeringen (AUC) av dl-metylfenidat vid 200 mg/kg/dag 5,1 gånger den extrapolerade MRHD vid administrering av 60 mg (hos barn och ungdomar). Exponering vid näst lägste dos vid vilken ryggmärgsbräck inte observerades uppgick till 0,72 gånger den extrapolerade MRHD hos barn och ungdomar. I andra studier med en hög dos på 300 mg/kg, som anses vara maternell toxisk, observerades inget fall av ryggmärgsbräck i 12 kullar med 92 levande foster. Vid 300 mg/kg var den systemiska exponeringen (AUC) 7,5 gånger högre än den extrapolerade maximala humana terapeutiska exponeringen hos barn och ungdomar.

Genotoxicitetsstudier tyder inte på någon särskild risk för människor.

På grund av en överdriven farmakologisk aktivitet av metylfenidat, identifierades minskad spontan lokomotorisk aktivitet vid upprepad oral administrering av metylfenidat 50 mg/kg/dag (29 gånger högre än MTHD hos barn och ungdomar) till unga råttor. Exponering (AUC) vid denna dos var 15,1 gånger högre än den extrapolerade maximala humana terapeutiska exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen på 60 mg till barn och ungdomar. Vid den högsta dosen på 100 mg/kg/dag (58 gånger högre än MRHD hos barn och ungdomar) observerades svårigheter att lösa en särskild inlärningsuppgift hos kvinnor. Vid denna dos uppgick den systemiska exponeringen till 40,1 gånger den extrapolerade maximala exponeringen hos människor. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Till skillnad från dessa prekliniska fynd, tolerera barn med ADHD långtidsbehandling med metylfenidat väl och skolpresentationer förbättras. Klinisk erfarenhet från resultat i råttor, tyder inte på att dessa inlärnings- och beteendemässiga resultat är kliniskt relevant.

Karcinogenicitet

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

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

Graviditet - embryo/foster-utveckling

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellose
Talk
Metakrylsyra - metylmetakrylatsampolymer (1: 1)
Trietylcitrat
Etylcellulosa
Hydroxipropylcellulosa

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)

Dessutom i Methylphenidate Stada 30 mg, 40 mg och 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning:
Gul järnoxid (E172)

Tryckbläck

Shellac glasyr

Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande PP-lock
eller
barnskyddande aluminium/PVC/PE/PVDC-blistarförpackning.

Förpackningar med: 10, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 100 hårda kapslar med modifierad frisättning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.12.2022