

## VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 5 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 4,35 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 63,57 mg–72,71 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 10 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 8,65 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 127,14 mg–145,42 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 20 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 17,30 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 114,65 mg–131,13 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 30 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 25,95 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 69,60 mg–79,61 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 40 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 34,60 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 92,80 mg–106,14 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova  
Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 50 mg metyyylifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 43,25 mg:aa metyyylifenidaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 116,00 mg–132,68 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Yksi säädellysti vapauttava kapseli, kova sisältää 60 mg metyyliifenidaattihydrokloridia, mikä vastaa 51,90 mg:aa metyyliifenidaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 139,20 mg–159,22 mg sakkaroosia / säädellysti vapauttava kapseli, kova

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Valkoinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / valkoinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 10 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Valkoinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / malvanvärinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Malvanvärinen läpikuultamaton kapselin runko-osa / malvanvälinen läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 30 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Vaaleanharmaa läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (15,9 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Harmaa läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (18,0 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Violetti läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (18,0 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

Tummanvioletti läpikuultamaton kapselin runko-osa / tummanvioletti läpikuultamaton kansiosa (19,4 mm) sisältäen valkoisia ja sinisiä rakeita.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

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

Medikinet CR 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.

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo ADHD:n hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten lastentautien erikoislääkäri, lasten- ja nuorisopsykiatri tai psykiatri.

##### **ADHD:n taudinmäärityksessä huomioitavia seikkoja lapsilla**

Taudinmääritys tehdään nykyisten DSM-IV -tautiluokituskriteerien tai ICD-10 -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.

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

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille ja lääkevalmisteen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

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

### **ADHD:n taudinmäärityksessä huomioitavia seikkoja aikuisilla**

Taudinmääritys tehdään 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:ta kärsivillä **aikuisilla** tyypillisesti esiintyviä oireita ovat levottomuus, kärsimättömyys ja tarkkaamattomuus. Ylivilkkauden kaltaiset oireet heikentyvät yleensä ikääntymisen myötä mahdollisesti sopeutumisen, hermoston kehityksen ja itselääkinnän vuoksi. Tarkkaamattomuuden oireet ja niiden aiheuttama haitta ovat merkittäviä aikuisilla esiintyvässä ADHD:ssa. Aikuisten taudinmääritykseen tulee sisältyä jäsenneily potilashaastattelu vallitsevien oireiden määrittämiseksi. Lapsuudessa esiintynyt ADHD-oireilu on määritettävä takautuvasti (asiakirjoista tai asianmukaisia, jäsenneilyjä kyselyjä/haastatteluja käyttäen). Kolmannen osapuolen vahvistus on suotava, eikä Medikinet CR –valmisteen antamista pidä aloittaa, jos lapsuusiän ADHD-oireista ei ole varmuutta. Taudinmääritystä ei saa perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen. Päätöksen stimulantin käytöstä aikuisella pitää perustua erittäin perusteelliseen arviointiin ja diagnoosi edellyttää kohtalaisia tai vaikea-asteisia, useampaan eri elämäntilanteeseen vaikuttavia toiminnallisia häiriöitä ainakin kahdella eri elämäntilanteella (esim. sosiaalinen kanssakäyminen, opiskelun onnistuminen ja/tai toiminta työelämässä).

## **4.2. Annostus ja antotapa**

### **Annostus**

**Hoidon aloittaa ja sitä valvoo ADHD:n hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten lastentautien erikoislääkäri, lasten- ja nuorisopsykiatri tai psykiatri.**

### **Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seuloenta:**

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

### **Jatkuva seuranta:**

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

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

## Annoksen suurentaminen

Yleistä:

- Valmistetta on käytettävä pienimpänä kokonaisvuorokausiannoksena, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan. Vaikutus ilmenee tunnin kuluessa nauttimisesta, jos annos on riittävän suuri.
- Lasten ei pidä ottaa Medikinet CR -valmistetta liian myöhään aamulla, koska se voi aiheuttaa unihäiriöitä.
- Annostuksiin, joita ei voida tai joita ei ole järkevää toteuttaa valmisteen tällä vahvuudella, on saatavana tätä valmistetta muina vahvuuksina sekä muita metyyylifenidaattia sisältäviä valmisteita.

## Lapset

Annos on titrattava huolellisesti metyyylifenidaattihydrokloridihoitoa aloitettaessa. Tämä onnistuu tavallisesti käyttämällä lääkeaineen heti vapauttavaa lääkemuotoa, joka jaetaan sopiviin annoksiin. Suositeltu aloitusannos on 5 mg vuorokaudessa kerran tai kaksi kertaa päivässä (esim. aamiaisella ja lounaalla) ja annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikoittain 5–10 mg:n suuruisina lisäyksinä vuorokausiannokseen todetun siedettävyyden ja tehon mukaan. Kerran vuorokaudessa otettavia Medikinet CR 10 mg –säädellysti vapauttavia kapseleita voidaan ottaa jo hoidon alussa kaksi kertaa vuorokaudessa otettavien lääkeaineen välittömästi vapauttavien 5 mg:n metyyylifenidaattihydrokloriditablettien sijaan, jos hoitava lääkäri katsoo kaksi kertaa päivässä tapahtuvan annostuksen sopivaksi heti hoidon alussa, mutta lääkityksen ottaminen kaksi kertaa vuorokaudessa on vaikea toteuttaa.

Medikinet CR koostuu lääkeaineen heti vapauttavasta komponentista (50 % annoksesta) ja lääkeainetta pitkäkestoisesti vapauttavasta komponentista (50 % annoksesta). Medikinet CR 10 mg –säädellysti vapauttavasta kapselista vapautuu näin 5 mg:n metyyylifenidaattihydrokloridiannos välittömästi sekä 5 mg:n annos pitkävaikutteisesti. Kunkin annoksen pitkävaikutteisen osuuden on tarkoitus ylläpitää hoitovastetta koko iltapäivän ajan ilman keskipäivällä otettavaa annosta. Sen on tarkoitus saada aikaan terapeuttinen pitoisuus plasmassa noin 8 tunnin ajaksi, mikä kattaa pikemminkin koulupäivän kuin koko päivän (katso kohta 5.2). Esimerkiksi 20 mg:n Medikinet CR -säädellysti vapauttava kapseli on tarkoitettu korvaamaan aamiaisen yhteydessä otettava 10 mg:n annos ja lounaan yhteydessä otettava 10 mg:n annos lääkeaineen heti vapauttavaa metyyylifenidaattihydrokloridia.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyyylifenidaattihydrokloridin välittömästi vapauttavaa lääkemuotoa, voidaan siirtää käyttämään vastaavansuuruisen vuorokausiannoksen vapauttavia Medikinet CR –säädellysti vapauttavia kapseleita.

Jos lääkkeen vaikutus loppuu liian aikaisin iltapäivällä tai illalla, häiriökäyttäytyminen voi uusiutua. Myöhemmin päivällä otettu pieni annos (5 mg) lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyyylifenidaattihydrokloriditabletteja voi auttaa tällaisessa tilanteessa. Tällöin on huomioitava, että oireet voidaan saada riittävästi hallintaan ottamalla kaksi kertaa päivässä lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyyylifenidaattihydrokloriditabletteja. Lääkeaineen välittömästi vapauttavien

metyylifenidaattitablettien pienen ilta-annoksen etuja ja haittoja on arvioitava nukahtamisvaikeuksiin nähden.

Jos lisäännos lääkeaineen välittömästi vapauttavia metyyllifenidaattitabletteja on tarpeen myöhemmin päivällä, hoitoa ei saa jatkaa Medikinet CR –säädellysti vapauttavilla kapseleilla, paitsi jos tiedetään, että sama lisäännos tarvitaan myös tavanomaisten lääkeaineen välittömästi vapauttavien metyyllifenidaattihydrokloriditablettien aamupalan/lounaan yhteydessä otettavan vastaavan annoksen kanssa.

Valmistetta on käytettävä pienimpänä kokonaisvuorokausiannoksena, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan.

Metyylifenidaattihydrokloridin enimmäisvuorokausiannos lapsilla on 60 mg.

## **Aikuiset**

### *Metyylifenidaattihoidon jatkaminen*

Aikuispotilaat, joilla Medikinet CR -hoidosta on todettu selkeää hyötyä lapsuudessa ja/tai nuoruudessa, voivat jatkaa Medikinet CR -hoitoa aikuisiällä käyttäen aluksi samaa vuorokausiannosta (mg/kg). Annoksen muuttamisen tarpeellisuutta ja mahdollisuutta on arvioitava säännöllisesti tehon ja siedettävyyden perusteella.

### *Aikuiset, jotka eivät ole ennen käyttäneet Medikinet CR –valmistetta*

Metyylifenidaattihoito vaatii aina yksilöllistä, tehoon ja siedettävyyteen perustuvaa annoksen säätämistä, koska yksilöllinen hoitovaste voi vaihdella merkittävästi. Näin ollen hoidon aloittaminen vaatii huolellista annoksen titrausta aikuisilla, jotka eivät ole ennen käyttäneet Medikinet CR -valmistetta. Annoksen titraus aloitetaan pienimmästä mahdollisesta annoksesta.

Suosittelut aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa ja annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikoittain 10 mg:n suuruisina lisäyksinä vuorokausiannokseen todetun siedettävyyden ja tehon mukaan. Kokonaisvuorokausiannos jaetaan kahteen annokseen, jotka annetaan aamulla ja keskipäivällä.

Yksilöllisen titrauksen tarkoituksena on löytää pienin mahdollinen vuorokausiannos, jolla oireet saadaan tyydyttävästi hallintaan.

Lapsiin ja nuoriin verrattuna aikuispotilaat saattavat tarvita suuremman vuorokausiannoksen perustuen potilaan painoon.

Enimmäisvuorokausiannos riippuu potilaan painosta, ja se saa olla korkeintaan 1 mg painokiloa kohti. Potilaan painosta riippumatta metyyllifenidaattihydrokloridin suurin sallittu vuorokausiannos on 80 mg. Tätä annosta ei saa ylittää, koska tämän suurempia vuorokausiannoksia ei ole tutkittu kliinisiä tutkimuksissa.

## **Pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito**

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito voidaan yleensä lopettaa murrosiän aikana tai sen jälkeen, kun sitä käytetään lapsilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyllifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioida lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkettä. Metyylifenidaattihoidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa potilaan oireiden arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkevalmisteen 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 haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

## **Iäkkäät potilaat**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilailla, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta yli 60-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät.

### **Alle 6-vuotiaat lapset**

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

### **Maksan vajaatoiminta**

Medikinet-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Medikinet-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita.

### **Antotapa**

Suun kautta.

Medikinet CR otetaan **aterian yhteydessä tai aterian jälkeen**, jotta lääkkeestä saadaan riittävän pitkäkestoinen vaikutus ja vältetään plasman korkeat pitoisuushuiput. Medikinet CR -säädellysti vapauttavien kapselien metyyllifenidaattihydrokloridi imeytyy huomattavasti nopeammin, kun lääkevalmiste otetaan tyhjään mahaan. Lääkeaineen vapautuminen ei ehkä kestä tällöin riittävän pitkään. Tästä syystä Medikinet CR -säädellysti vapauttavia kapseleita ei tulisi ottaa ilman ateriaa.

### Lapset

Medikinet CR -säädellysti vapauttavat kapselit tulisi ottaa aamulla **aamiaisen yhteydessä tai sen jälkeen**.

### Aikuiset

Medikinet CR tulisi ottaa aamulla ja lounasaikaan **aterian yhteydessä tai aterian jälkeen**.

Kapselit voidaan niellä kokonaisina nesteen kanssa tai vaihtoehtoisesti ne voidaan avata ja kapselin sisältö sekoittaa pieneen määrään (ruokalusikalliseen) omenasosetta tai jogurttia, joka on otettava heti eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Sekoituksen ottamisen jälkeen on juotava nestettä, esim. vettä. Kapseleita ja kapselien sisältöä ei saa pureskella eikä murskata.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Glaukooma.
- Feokromosytooma.
- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta näiden lääkevalmisteiden käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpaine kriisi (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsemurhataipumus, psykoottiset oireet, vakavat mielialahäiriöt, mania, skitsofrenia, psykopaattinen tai rajatilapersoonallisuushäiriö.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vakava ja jaksoittain ilmenevä (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö (joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa).
- Sydän- ja verisuonitaudit, kuten vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisuuntakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Aivoverenkiertohäiriö, aivoaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

- Potilaat, joilla on aiemmin ollut huomattavaa mahanesteen hapottomuutta (pH-arvo yli 5,5), H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajahoidon, protonipumpun estäjien käytön tai antasidihoidon yhteydessä.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Pitkäkestoista lääkettä (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua (lapset), painoa, ruokahalua, uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää säännöllisesti seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psyykkiset häiriöt on kerrottu 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 metyyylifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen pitää ajoittain arvioida lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkettä.

Metyylifenidaattihoitoon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa potilaan oireiden arvioimiseksi (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan). Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkevalmisteen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

##### **Käyttö iäkkäille potilaille**

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta yli 60-vuotiailla potilailla ovat riittämättömät.

##### **Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille**

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

##### **Sydän- ja verisuonitaudit**

Kun potilaalle harkitaan stimulanttihoitoa, pitää selvittää tarkasti hänellä mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset tai malignit rytmihäiriöt) ja potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen. Jos potilaalla metyyylifenidaattihoitoa aikana ilmenee sydänsairauteen viittavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasisrintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyylifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Myös aikuisilla ADHD-potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin muutoksia diastolisessa ja systolisessa verenpaineessa. Näiden 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 metyyylifenidaattihoito on vasta-aiheista.

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

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

### **Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänviat tai muut vakavat sydänsairaudet**

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia lapsilla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkityksestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella potilaille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriöitä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän 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 metyyliifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyyliifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärisä käynnillä.

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

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

### **Priapismi**

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

### **Psyykkiset häiriöt**

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrätessä. Ennen metyyliifenidaattihoiton aloittamista potilas on arvioitava jo olemassa olevien psykiatristen häiriöiden osalta ja selvitettävä niiden esiintyminen suvussa (ks. kohta 4.2). Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyyliifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

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

**Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen**

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

### **Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen**

Tavanomaisilla annoksilla metyyllifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) 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 uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyyllifenidaattihoitoon alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkärin on arvioitava annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, pitäen mielessä, että annoksen suurentaminen tai pienentäminen voi olla tarpeen. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

### **Itsemurhataipumus**

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkähoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyyllifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyyllifenidaattihoitoon mahdollista lopettamista pitää harkita.

### **Nykimishäiriöt (tics)**

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

### **Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys**

Metyylifenidaatin 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**

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön 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 metyyllifenidaattihoitoon aloittamista potilaat, joilla on samanaikaisia masennusoireita, pitäisi tutkia riittävän tarkasti sen selvittämiseksi, onko heillä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski. Tällaiseen tutkimukseen pitäisi kuulua yksityiskohtainen psykiatristen taustatietojen, kuten suvussa aiemmin esiintyneiden itsemurhien, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen, tarkka selvittäminen. **Näiden potilaiden tarkka ja säännöllisesti seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.**

### **Kasvu**

Lapsilla on metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista (ks. kohta 4.8).

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

Lapset: Pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön. Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua tilapäisesti keskeyttämään.

### **Kouristuskohtaukset**

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

### **Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen**

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

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

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

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen päihteiden väärinkäyttö pitäisi ottaa huomioon, kun harkitaan aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitovaihtoehtoja. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääke- tai alkoholiriippuvuudesta kärsineiden potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, koska tällaiset potilaat saattavat suurentaa annosta oma-aloitteisesti.

Metyyliifenidaatti ja muut stimulantit eivät välttämättä sovi sellaisille potilaille, joilla on suuri päihteiden 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**

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

### **Metyylifenidaattilääke muodon valinta**

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyyliifenidaattivalmisteen ja lääke muodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestoista. Aikuisilla on käytettävä vain Medikinet CR -valmistetta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos metyyliifenidaatin pitkävaikutteisia lääke muotoja käytetään vuorotellen, koska näiden lääke muotojen välillä on eroja annostelutiheyden, ruuan kanssa antamisen ja lääkkeen saavutettujen plasmapitoisuuksien suhteen.

### **Lääkeaineiden seulonta**

Tämä valmiste sisältää metyyliifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

Urheilijoiden on oltava tietoisia siitä, että tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

### **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 (ks. kohta 4.8).

### **Apuaineet: sakkaroosi**

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

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

### **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

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

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

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

### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

#### **Käyttö verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa**

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainetta alentavien lääkeaineiden vaikutusta.

#### **Käyttö verenpainetta kohottavien lääkevalmisteiden kanssa**

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

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

#### **Käyttö alkoholin kanssa**

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkeaineiden, myös metyyylifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Erittäin korkeiden alkoholipitoisuuksien yhteydessä kineettinen profiili saattaa muuttua nopeammin vapautuvaksi. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

### **Käyttö halogenoitujen anesteettien kanssa**

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

### **Käyttö keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien (esim. klonidiinin) kanssa**

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien äkkikuolemia, on raportoitu, kun metyylifenidaattia on käytetty samanaikaisesti klonidiinin kanssa. Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

### **Käyttö dopaminergisten lääkeaineiden kanssa**

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

### **Käyttö muiden lääkkeiden kanssa**

Medikinet CR –säädellysti vapauttavia kapseleita ei saa käyttää yhdessä H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajien, protonipumpun estäjien eikä antasidien kanssa, koska se voi johtaa vaikuttavan aineen kokonaismäärän nopeutuneeseen vapautumiseen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

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

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

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta vain emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Metyylifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

### **Imetys**

Metyylifenidaattia on löydetty metyylifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

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

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyylifenidaattihoito tai pidäytyä metyylifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koitua hyötyä lapselle ja lääkeshoidosta koitua hyötyä äidille.

### **Hedelmällisyys**

Metyylifenidaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Metyylifenidaatti parantaa tarkkaavaisuutta. Metyylifenidaatti voi kuitenkin aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä, mukaan lukien akkomodaatiovaikeuksia, kahtena näkemistä, näön hämärtymistä, hallusinaatioita ja muita keskushermoston häirtäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.8). Medikinet CR -valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta pitää varoittaa näistä mahdollisista vaikutuksista ja häntä on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos hänellä ilmenee tällaisia vaikutuksia.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Medikinet CR -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut häirtäviä vaikutuksia ja muilla metyyliifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut häirtäviä vaikutuksia. Jos Medikinet CR -valmisteella ilmoitettujen ja metyyliifenidaatti-valmisteilla ilmoitettujen häirtäviä vaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi. Taulukko perustuu lapsia, nuoria ja aikuisia koskeviin tietoihin.

Esiintymistiheydet:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

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

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

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä luokka	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Nasofaryngiitti	Gastroenteriitit			
Veri ja imukudos					leukopenia, trombosytopenia, anemia, trombosytopeninen purppura	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot kuten Angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelot, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina*, ihottumat ja äkillinen ihottuma*			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus*	Heikentynyt ruokahalu**	Ruokahaluttomuus, kohtalaisesti heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun				

		hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla*				
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus, hermostuneisuus	Poikkeava käytös, aggressio*, tunnelabiliteetti, kiihtyneisyys*, ruokahaluttomuus, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, levottomuus*, unihäiriö**, sukupuolivietin väheneminen***, paniikkikohtaus***, stressi***, bruksismi***	Hypervigilanssi, kuulo-, näkö- ja tuntoharhat*, mielialan muutokset, mielialan vaihtelut, vihaisuus, itsemurhaajatukset*, itkuisuus, psykoottiset häiriöt*, nykimisoire* tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, jännittyneisyys***	Mania*, desorientaatio, sukupuolivietin häiriöt	Itsemurhayrittäminen (myös toteutunut itsemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittyminen	Harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, riippuvuus, logorrea. Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääkemuodoilla
Hermosto	Päänsärky	Vapina**, uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorin hyperaktiivisuus	Sedaatio, akatisia***		Kouristukset, koreoatetoidiset liikkeet, aivoinfarktin johtuva paraneva neurologinen puutostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyliifenidatin vaikutus on epäselvä).	Aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivovaltimotulehdus, aivovaltimotukos), Grand mal -kohtaukset*, migreeni, parestesia <sup>§</sup> , afasia <sup>§</sup> , dysfemia
Silmät			Kahtena näkeminen, näön hämärtyminen	Akkomodaatiovaihkeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö		Kuiva silmä <sup>§</sup> , korkea silmänpaine
Sydän*		Takykardia**, sydämentykytykset, rytmihäiriöt	Rintakipu	Angina pectoris	Sydänpysähdys; sydämfarkti	Supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit, sydänvaivat <sup>§</sup>

Verisuonisto*		Kohonnut verenpaine, raajojen kylmyys**			Aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, Raynaud'n oireyhtymä	Kuumotus <sup>§</sup> , Kuumat aallot <sup>§</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, nielun ja kurkunpään kipu, hengenahdistus**				Suunielun kipu <sup>§</sup> , nenäverenvuoto <sup>§</sup>
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi**, suun kuivuminen**	Vatsakipu, ripuli, mahavaivat, oksentelu – nämä ilmenevät useimmiten hoidon alussa ja niitä helpottaa ruoan nauttiminen yhdessä lääkkeen kanssa, dyspepsia***, hammassärky***	Ummetus			Yökötys <sup>§</sup>
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien kohoaminen		Poikkeava maksan toiminta, mukaan lukien maksakooma	
Iho ja ihonalainen kudus		Liikahikoilu*, hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet	Makulaarinen ihottuma; eryteema	Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma	Ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	Lihaskipu, lihasnykäykset, lihas kireys**		Lihakrampit	Leukalukko**
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus			Virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat				Gynekomastia		Erektiohäiriöt, priapismi, erektioiden lisääntymisen ja pitkittynyt erektio, rintakipu <sup>§</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kasvun hidastuminen pitkäaikaisen käytön aikana			Äkillinen sydänkuolema*	Erittäin korkea kuume, tarkkaavaisuus häiriö <sup>§</sup> ,

		lapsilla*, sisäisen levottomuuden tunne***, väsymys**, jano***				influenssan kaltainen sairaus <sup>§</sup> , astenia <sup>§</sup> , jano <sup>§</sup> , epämukavuus rinnassa
Tutkimukset		Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)* , painon lasku*	Sydämen sivuääni*, maksaintensy- miarvojen nousu		Suurentunut alkaliinifosfat- aasiarvo, veren bilirubiiniar- von nousu, verihäiriöiden määrän pieneneminen, valkosolunmää- rän poikkeama	Veren tyreotropiini- pitoisuuden suureneminen <sup>§</sup>
Sosiaaliset olosuhteet						Kumppanin stressi <sup>§</sup> , perheen stressi <sup>§</sup>
Kuulo ja tasapainoelin						Tinnitus <sup>§</sup>

\*Ks. kohta 4.4.

\*\* Aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset, joita ilmoitettiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla

\*\*\* Perustuu aikuisten ADHD-tutkimuksissa laskettuun esiintymistiheyteen (lasten tutkimuksissa ei raportoitu yhtään tapausta).

<sup>§</sup> Yleisyys perustuu aikuispotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, mutta se voi olla merkityksellinen myös lapsille ja nuorille.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapseleiden pitkäkestoinen vapautuminen on huomioitava hoidettaessa yliannostuspotilaita.

#### Merkit ja oireet

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

#### Hoito

Metyylifenidaatin 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 aktiivihilteä 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 metyyliifenidaattihydrokloridin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit

ATC-koodi: N06BA04

#### Vaikutusmekanismi:

Medikinet CR on keskushermostoa heikosti stimuloiva aine, jonka vaikutus on voimakkaampi psyykkisiin kuin motorisiin toimintoihin. Sen vaikutustapaa ihmiseen ei tunneta täysin, mutta vaikutusten oletetaan johtuvan lisämunuaiskuoren stimulaatiosta ja mahdollisesti retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän stimulaatiosta.

Mekanismia, jolla Medikinet CR -valmisteen psyykkiset ja käyttäytymiseen kohdistuvat vaikutukset ilmenevät potilaissa, ei tunneta täysin eikä sitovaa näyttöä ole siitä, miten nämä vaikutukset liittyvät keskushermoston tilaan. Sen oletetaan estävän noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun ja lisäävän näiden monoamiinien vapautumista hermosolujen ulkopuoliseen tilaan. Medikinet CR on metyyliifenidaatin d- ja l-threo-enantiomeerien raseeminen seos. D-enantiomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-enantiomeeri.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

Sen jälkeen, kun Medikinet CR hyväksyttiin lasten ja nuorten ADHD:n hoitoon, valmistetta on tutkittu kahdessa aikuisille potilaille tehdyssä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. EMMA-tutkimuksessa (1) tutkittiin 363:a potilasta 24 viikon ajan. QUMEA-tutkimuksessa (2) 162 potilasta sai hoitoa yhteensä 20 viikon ajan. Tutkimuksen kaksoissokkojakso kesti kahdeksan viikkoa, minkä jälkeen kaikkien potilaiden hoitoa jatkettiin Medikinet CR -valmisteella avoimessa 12 viikkoa kestäneessä tutkimusjaksossa. Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tavoiteparametri oli WRI-pistemäärän pieneneminen (Wender-Reimherr-Interview = WRAADDS). Mittausajankohta oli viikko 24 (tutkimus 1) tai viikko 8 (tutkimus 2).

Vuorokausiannosta nostettiin yksilöllisesti viikoittain hoitotehon ja siedettävyyden mukaan aloitusannoksesta 10 mg/vrk (tutkimus 1) tai 0,5 mg/kg (tutkimus 2). Annos sai olla enintään 60 mg/vrk (tutkimus 1) tai 1 mg/kg (tutkimus 2). Keskimääräinen metyyliifenidaattiannos päätetapahtuman kohdalla oli ensimmäisessä tutkimuksessa pienempi (0,55 mg/kg; pienin annos 10 mg/vrk ja suurin 60 mg/vrk) kuin toisessa tutkimuksessa (keskimäärin 0,9 mg/kg; pienin annos 20 mg/vrk ja suurin 120 mg/vrk). Koko tutkimuspotilasjoukossa laskennallisen vaikutuksen koon todettiin olevan suurempi annettaessa suurempaa keskimääräistä annosta (0,9 mg/kg), kuten QUMEA-

tutkimuksessa tehtiin. Tutkimuksista saatiin vain vähän tietoa yli 80 mg:n vuorokausiannoksista, sillä vain kaksi potilasta sai metyyllifenidaattia 120 mg/vrk.

#### Sukupuoleen liittyvä annosvaikutus

Ensimmäisen tutkimuksen (EMMA) tulosten mukaan ei voida sulkea pois sukupuoleen liittyviä eroja vasteessa metyyllifenidaattihoitoon tai mahdollisuutta, että naiset voisivat hyötyä pienemmistä annoksista. Miehillä teho osoitettiin ainoastaan suurimmilla metyyllifenidaattihydrokloridiannoksilla > 0,7 mg/kg, mutta naisilla myös pienillä (< 0,3 mg/kg) ja keskisuurilla (0,3–0,7 mg/kg) annoksilla. Oireiden vähenemisen osalta suurta annosta saaneiden ryhmän naisilla ei osoitettu merkitsevää vaikutusta, ja vasteen saaneiden osuuden osalta teho oli verrannollinen pienempiä annoksia saaneissa ryhmissä todettuun tehoon.

Sukupuoleen liittyviä eroja ei pystytty vahvistamaan luotettavasti toisessa tutkimuksessa (QUMEA), sillä siinä ei käytetty pieniä annoksia ja vain muutamaa potilasta hoidettiin keskisuurilla annoksilla. Suurta annosta saaneiden ryhmässä vasteen saaneiden naisten osuus oli metyyllifenidaattia saaneilla merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Miesten osalta tulos ei ollut merkitsevä. Ensisijaisen tavoiteparametrin (WRI-pistemäärän pieneneminen viikolla 8) osalta pistemäärä pieneni sekä miehillä että naisilla merkitsevästi lumeryhmään verrattuna.

Koko tutkimuspotilasjoukosta saatiin seuraavat tiedot:

EMMA-tutkimuksessa WRI-kokonaispistemäärän muutos viikolla 24 lähtötilanteeseen verrattuna oli metyyllifenidaattia saaneessa ryhmässä -18,88 ja lumeryhmässä -13,99. Vaikutuksen koko oli 0,39, 95 %:n CI (0,18, 0,63; vaikutuksen koon osalta),  $p=0,002$  (varianssianalyysi, jossa puuttuvat arvot laskettiin LOCF-menetelmällä). QUMEA-tutkimuksessa muutos viikolla 8 lähtötilanteeseen verrattuna oli metyyllifenidaattiryhmässä -13,2 ja lumeryhmässä -6,2. Vaikutuksen koko oli 0,54, 95 %:n CI (0,22, 0,85; vaikutuksen koon osalta),  $p=0,0001$  (varianssianalyysi, jossa puuttuvat arvot laskettiin LOCF-menetelmällä).

Uudelleen laskettu vasteen saaneiden potilaiden osuus määritettiin seuraavasti: vasteen saaneet: potilaat, joiden WRAADDS-pistemäärä pieneni vähintään 30 % ja jotka eivät keskeyttäneet tutkimusta; potilaat, jotka eivät saaneet vastetta: potilaat, joiden WRAADDS-pistemäärä pieneni edellä mainittua vähemmän tai jotka lopettivat tutkimuksen kesken mistä tahansa syystä (tämä aiheutti puuttuvien arvojen esiintymisen viikolla 24 tai 8). EMMA-tutkimuksessa uudelleen laskettu vasteen saaneiden osuus oli metyyllifenidaattiryhmässä 128 (53 %) ja lumeryhmässä 44 (37 %) (viikko 24, Fisherin tarkka testi, kaksipuolinen, 0,0051). QUMEA-tutkimuksessa uudelleen laskettu vasteen saaneiden osuus viikolla 8 oli metyyllifenidaattiryhmässä 41 (49 %) ja lumeryhmässä 14 (18 %) (Fisherin tarkka testi, kaksipuolinen,  $p < 0,0001$ ).

Medikinet CR -valmistetta tutkittiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä jatkotutkimuksessa (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study eli COMPAS-tutkimus) 433 aikuispotilaalla. Tutkimuksessa käytettiin Medikinet CR -valmistetta, joka on rekisteröity Saksassa nimellä ”Medikinet adult”.

Tutkimushenkilöt saivat joko kognitiivista ryhmäpsykoterapiaa tai yksilöllistä kliinistä hoitoa, johon sisältyi yksityisten terapiakäyntien mahdollisuus päivittäin annettavan Medikinet CR- tai lumelääkeannoksen lisäksi. Hoitoa annettiin 52 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen tulos oli ADHD-oireiden väheneminen, joka ilmeni CAARS-O-arvon pienenemisenä: L-arvo lähtötilanteesta ensimmäisten 12 hoitoviikon loppuun. Ryhmäterapian tai kliinisen hoidon yhdistäminen Medikinet CR -valmisteen käyttöön toimi paremmin kuin sama yhdistelmä yhdistettynä lumelääkkeen käyttöön tarkasteltaessa ADHD-oireiden paranemista. ADHD-oireet paranivat merkittävästi Medikinet CR -hoidon aikana ( $n = 210$ ; korjattu keskimääräinen ADHD-indeksi, 16,2; ES = -0,81) verrattuna lumelääkkeeseen ( $n = 209$ ; korjattu keskimääräinen ADHD-indeksi, 17,9; ES = -0,50). Ero oli tilastollisesti merkittävä (ero ADHD-indeksissä Medikinet CR vs. Plasebo -1,7; 97,5 % CI; -3,0 vs. -0,4; 95 % CI; -2,8 vs. -0,6;  $P = .003$ ). Keskimääräinen (SD) vuorokausiannos 179 potilaalla, jotka saivat Medikinet CR -valmistetta, oli 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-tutkimus osoitti, että aikuisilla valvotuissa olosuhteissa annettava psykologinen hoito johtivat parempaan hoitotulokseen (52 viikossa) yhdistettynä Medikinet CR -hoitoon verrattuna lumelääkehoitoon.

## 5.2. Farmakokineetiikka

### Imeytyminen:

Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapseleiden vaikuttavan aineen vapautumisella on kaksivaiheinen profiili plasmassa, jolloin pitoisuuskäyrässä ilmenee aluksi terävästi suureneva pitoisuus samalla tavoin kuin metyyliifenidaattihiydrokloridin välittömästi vapauttavien tablettien ottamisen jälkeen sekä toinen pitoisuuden suureneminen noin kolme tuntia myöhemmin, minkä jälkeen pitoisuus pienenee vähitellen.

Kun aikuinen ottaa valmistetta aamulla aamiaisen jälkeen, kovan kapselin välittömästi vapautuva lääkeaine liukenee nopeasti ja saa plasmassa aikaan alkuvaiheen huippupitoisuuden. Kun kapseli on kulkenut mahan läpi ohutsuoleen, kovan kapselin lääkeaineen hitaasti vapauttava osa vapauttaa oman metyyliifenidaattihiydrokloridiannoksensa. Tämän tuloksena muodostuu 3–4 tunnin tasannevaihe, jolloin pitoisuuden laskevat enintään 75 prosenttiin plasman huippupitoisuudesta. Kerran päivässä otettuna imeytyneen metyyliifenidaattihiydrokloridin määrä on verrattavissa tavanomaiseen lääkeaineen välittömästi vapauttavan lääkemuodon ottamiseen kaksi kertaa vuorokaudessa.

Medikinet CR –säädellysti vapauttavissa kapseleissa yhdistyvät vaikutuksen nopean ilmenemisen edut pitkäkestoisen vaikutuksen tasannevaiheeseen.

Kun kerran vuorokaudessa otettava Medikinet CR 20 mg -valmistetta otettiin aamiaisen jälkeen, mitattiin seuraavat farmakokineettiset muuttujat:

$c_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}$ ,  $t_{\max} = 2,75 \text{ h}$ ,  $AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$  ja  $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$

AUC-arvo ja plasman huippupitoisuus ovat suhteessa annokseen.

### Ruoan vaikutus:

Ruokailun yhteydessä otettuna rasvapitoinen ruoka hidastaa imeytymistä ( $t_{\max}$ ) noin 1,5 tuntia. Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapselien hyötyosuudessa ei ole eroa tavallisen tai kaloripitoisen aamiaisen jälkeen. Plasmakäyrät osoittavat altistuksen olevan samankaltainen imeytymisnopeuden ja -laajuuden suhteen.

Medikinet CR –säädellysti vapauttavat kapselit on otettava aamiaisen yhteydessä tai sen jälkeen. Ruoka vaikuttaa imeytymiseen hidastaen sitä merkittävästi ja asianmukaisesti. Tämän vuoksi lääkkeen ottaminen ruoan kanssa on perusteltua. Ruoan laadun suhteen ei ole tarpeen antaa suosituksia. Kapseleiden otto ilman ateriaa voi aiheuttaa riskin, että suuri määrä lääkeainetta vapautuu lyhyessä ajassa (dose dumping).

### Rakeiden ottaminen:

Medikinet CR –säädellysti vapauttavien kapseleiden sisältämien rakeiden huippupitoisuus ( $c_{\max}$ ), aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $t_{\max}$ ) ja AUC-arvo ovat samankaltaiset (bioekvivalentit) avaamattomiin kapseleihin nähden. Medikinet CR –säädellysti vapauttavat kapselit voidaan sen vuoksi ottaa joko avaamattomina kapseleina tai kapselit voidaan avata ja niiden sisältö niellä pureskelematta heti, kun se on sekoitettu omenasoseeseen tai vastaavaan pehmeään ruokaan.

### Systeminen hyötyosuus:

Laajan ensikierron metabolian vuoksi systeminen hyötyosuus on noin 30 % (11–51 %) annoksesta.

### Jakautuminen:

Metyyliifenidaatti ja sen metaboliitit jakautuvat veressä plasmassa (57 %) ja erytrosyytteihin (43 %). Metyyliifenidaatin ja sen metaboliittien sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (10–33 %). Jakautumistilavuus on laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 2,2 l/kg (d-metyyliifenidaatin 2,65 ± 1,1 l/kg ja l-metyyliifenidaatin 1,8 ± 0,9 l/kg).

### **Eliminaatio:**

Metyylifenidaatti eliminoituu plasmasta siten, että sen keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Keskimääräinen puhdistuma on laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 0,565 l/h/kg (d-metyylifenidaatin 0,40 ± 0,12 l/h/kg ja l-metyylifenidaatin 0,73 ± 0,28 l/h/kg). Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen noin 78–97 % annoksesta erittyy 48–96 tunnin kuluessa metaboliitteina virtsaan ja 1–3 % ulosteisiin. Virtsaasta on havaittavissa vain pieniä määriä (< 1 %) muuttumatonta metyyylifenidaattia. Huomattava osuus (89 %) laskimoon annetusta annoksesta eliminoituu 16 tunnin kuluessa virtsan kautta ritaliinihappona, oletettavasti pH-arvosta riippumatta.

Ritaliinihapon munuaispuhdistuma voi heikentyä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan 2-fenyyli-2-piperidyylietikkahappona (PPAA, 60–86 %).

### **Farmakokineetiikka erityisissä potilasryhmissä**

#### *Pediatriset potilaat*

Medikinet CR -valmisteen farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. Metyylifenidaatin farmakokineetiikassa ei ole ilmeisiä eroja ylivilkkailla / ADHD:sta kärsivillä lapsilla ja vapaaehtoisilla terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Medikinet CR -valmisteen farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eliminaatiosta saadut tiedot potilaista, joiden munuaisten toiminta on normaali, viittaavat siihen, että muuttumattoman metyyylifenidaatin munuaispuhdistuma ei todennäköisesti heikkenisi lainkaan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. PPAA:n munuaispuhdistuma saattaisi kuitenkin heiketä.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### **Karsinogeenisuus**

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

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

#### **Raskaus, alkio/sikiön kehitys**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Sokeripallot (sisältävät sakkaroosia ja maissitärkkelystä)

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Talkki

Trietyylisitraatti

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Polysorbaatti 80

Natriumhydroksidi

Natriumlauryylisulfaatti

Simetikoni  
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen  
Metyyliselluloosa  
Sorbiinihappo  
Indigokarmiini, alumiinilakka (E 132)

Kapselikuori:

Liivate  
Titaanidioksidi (E 171)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Puhdistettu vesi

Medikinet CR 10 mg / 20 mg kapseleissa lisäksi:

Erytrosiini (E 127)  
Patenttisininen V (E 131)

Medikinet CR 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg kapseleissa lisäksi:

Erytrosiini (E 127)  
Rautaoksidi, musta (E 172)  
Indigokarmiini (E132)

## 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3. Kesto aika

3 vuotta.

## 6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Medikinet CR 5 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 10 mg / 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 30 mg / 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 50 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Medikinet CR 60 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova:

20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 tai 99 säädellysti vapauttavaa kapselia sisältävä ulkopakkaus, jossa alumiinifolioon kuumasumatut PVC/PVdC-läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskoost ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
58638 Iserlohn  
Saksa

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

5 mg: 28970  
10 mg: 22212  
20 mg: 22213  
30 mg: 22214  
40 mg: 22215  
50 mg: 31130  
60 mg: 31131

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

5.6.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.08.2023

## PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Medikinet CR 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
Medikinet CR 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
Medikinet CR 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
Medikinet CR 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
Medikinet CR 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
Medikinet CR 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
Medikinet CR 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Medikinet CR 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 5 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 4,35 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 63,57 mg – 72,71 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 10 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 8,65 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 127,14 mg – 145,42 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 20 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 17,30 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 114,65 mg – 131,13 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 30 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 25,95 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 69,60 mg – 79,61 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 40 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 34,60 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 92,80 mg – 106,14 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 50 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 43,25 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 116,00 mg – 132,68 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet CR 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 60 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 51,90 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 139,20 mg – 159,22 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Medikinet CR 5 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Vit ogenomskinlig kapselstomme/ vit ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 10 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Vit ogenomskinlig kapselstomme/ lila ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 20 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Lila ogenomskinlig kapselstomme/ lila ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 30 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Ljusgrå ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 40 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Grå ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (18 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 50 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Violett ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (18 mm) innehållande vita och blå korn.

Medikinet CR 60 mg kapsel med modifierad frisättning, hård  
Mörkviolett ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (19,4 mm) innehållande vita och blå korn.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### **ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)**

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn från 6 år och hos vuxna, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga.

Behandlingen ska initieras och övervakas av en läkare som är specialist på behandling av ADHD, såsom en barnläkarspecialist, en barn- eller ungdomspsykiatriker eller en psykiatriker.

##### **Särskilda diagnostiska överväganden vid ADHD hos barn**

Diagnos ska ställas enligt de gällande kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD-10 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 vid ADHD hos vuxna**

Diagnos ska ställas enligt de gällande 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 symtommoder som kännetecknas av rastlöshet, otålighet och ouppmärksamhet. Symtom som hyperaktivitet tenderar att minska med ökande ålder, vilket troligen beror på anpassning, nervsystemets utveckling och självmedicinering. Uppmärksamhetssymtom är mer framträdande och har större inverkan på vuxna med ADHD. Diagnos hos 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 eller om sådan inte är tillgänglig genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). Bestyrkande från tredje part är önskvärt och Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ska inte sättas in om verifieringen av ADHD i barndomen är osäker. Diagnos ska inte ställas enbart på förekomst 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**

### Dosering

**Behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare som är specialist på behandling av ADHD, såsom en barnläkarspecialist, en barn- och ungdomspsykiatriker eller en psykiatriker.**

#### **Undersökningar före behandling:**

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

#### **Fortgående monitorering:**

Tillväxt (barn), vikt, psykisk status och kardiovaskulär status ska monitoreras kontinuerligt (se även avsnitt 4.4).

- blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad;
- Längd (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.

### **Dostitre ring:**

Allmänt:

- Den behandlingsregim som ger tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos ska eftersträvas. Effekten inträffar inom en timme efter intag om dosen är tillräckligt hög.
- Barn ska inte ta Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning för sent på morgonen då det kan orsaka sömnsvärigheter.
- För doser som inte är realiserbara med denna styrka finns andra styrkor av detta läkemedel och andra läkemedel som innehåller metylfenidat tillgängliga.

### **Barn**

Noggrann dositering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Detta uppnås vanligen genom att använda uppdelade doser av en beredning med snabb frisättning. Den rekommenderade startdosen är 5 mg en eller två gånger dagligen (t.ex. vid frukost och lunch). Om nödvändigt ökas sedan dosen med 5-10 mg per vecka beroende på tolerans och effekt. Behandling kan startas med Medikinet CR 10 mg kapslar med modifierad frisättning en gång dagligen, istället för 5 mg 2 gånger dagligen av preparat med snabb frisättning, i de fall då läkaren anser att motsvarande dosering är lämplig att starta med, men administrering 2 gånger dagligen är opraktisk.

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning består dels av en del som frisätts snabbt (50 % av dosen) och en del med modifierad frisättning (50 % av dosen). Följaktligen består Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 10 mg av en snabbt frisatt dos på 5 mg och en dos på 5 mg med långsam frisättning. Dosen med långsam frisättning är utformad för att bibehålla effekten under eftermiddagen utan att ytterligare eftermiddagsdos krävs. Kapseln är utformad så att terapeutiska plasmakoncentrationer erhålls under ca 8 timmar, vilket tillgodoser behandlingen under skoldagen snarare än hela dagen (se avsnitt 5.2). Medikinet CR 20 mg kapslar med modifierad frisättning, ersätter t.ex. intag av 10 mg till frukost och 10 mg till lunch av metylfenidathydroklorid med snabb frisättning.

Patienter som för närvarande redan behandlas med metylfenidathydroklorid med snabb frisättning kan ställas om till ekvivalenta dygnsdoser i milligram av Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning.

Om läkemedlets effekt avtar för tidigt på kvällen kan beteendestörningar återkomma.

En liten dos (5 mg) av snabbverkande metylfenidathydroklorid kan ges sent på dagen för att motverka detta problem. Vid dessa tillfällen kan man överväga om tillfredsställande kontroll av symtomen kan uppnås med en dosering av snabbverkande metylfenidathydroklorid 2 gånger dagligen.

För och nackdelar med en liten eftermiddagsdos med snabbverkande metylfenidathydroklorid mot störningar vid insomnandet bör tas i beaktande.

Behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning bör inte fortsätta om ytterligare en sen dos av snabbverkande metylfenidathydroklorid behövs, såvida det inte är känt att samma extra dos också krävdes vid den vanliga behandlingsregimen med snabbverkande metylfenidathydroklorid vid motsvarande frukost/lunchdos.

Den behandlingsregim som ger tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör eftersträvas.

Maximal dygnsdos av metylfenidathydroklorid hos barn är 60 mg.

### **Vuxna**

*Fortsatt behandling med metylfenidathydroklorid*

Vuxna patienter som har visat tydlig nytta av behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning som barn och/eller unga kan fortsätta behandling med Medikinet CR kapslar med

modifierad frisättning som vuxna, initialt med samma dos (mg/dag). Regelbunden kontroll måste göras ifall en dosjustering beroende på effekt och tolerans är nödvändig eller är möjlig.

#### *Vuxna som inte tidigare behandlats med Medikinet CR*

All behandling med metylfenidat kräver individuell dositering avseende effekt och tolerans eftersom individuellt svar kan variera kraftigt. Initiering av behandling hos vuxna som inte tidigare har behandlats med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning kräver därför noggrann dositering. Dositring ska påbörjas med lägsta möjliga dos.

Rekommenderad startdos är 10 mg dagligen, vilken kan ökas vid behov med veckovisa ökningarna om 10 mg av den dagliga dosen beroende på tolerans och grad av observerad effekt. Den totala dagliga dosen ska ges som två delade doser på morgonen och vid middagstid.

Syftet med individuell dositering är att hitta den lägsta dagliga dosen som ger tillfredsställande symptomkontroll.

Jämfört med barn och ungdomar kan vuxna patienter kräva en högre daglig dos, baserad på patientens kroppsvikt.

Den maximala dagliga dosen ska baseras på patientens kroppsvikt och får inte överstiga 1 mg/kg kroppsvikt. Oavsett kroppsvikt ska en maximal daglig dos inte överskrida 80 mg metylfenidathydroklorid på grund av begränsad erfarenhet i kliniska studier av dagliga doser över 80 mg.

#### **Långtidsbehandling (mer än 12 månader)**

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

#### **Dosminskning och utsättning**

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

#### **Äldre**

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter över 60 år.

#### **Barn under 6 år**

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

#### **Leversvikt**

Medikinet har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter.

#### **Njursvikt**

Medikinet har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter.

#### Administreringssätt

Oral användning.

För att erhålla tillräckligt lång effekt samt för att undvika höga plasmakoncentrationer, ska Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning tas med eller efter en måltid. Absorptionen av metylfenidathydroklorid från Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning sker mycket snabbare om läkemedlet tas på fastande mage och följden kan bli att adekvat frisättning inte upprätthålls. Därför ska inte Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ges utan mat.

#### Barn

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning skall ges på morgonen **tillsammans med eller efter frukost**.

#### Vuxna

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ska ges på morgonen och vid lunchtid **med eller efter måltiderna**.

Kapslarna bör sväljas hela tillsammans med vätska. Kapslarna kan också öppnas och innehållet fördelas över en liten mängd (matsked) äppelmos eller yoghurt och tas omedelbart. Får inte sparas för kommande dosering. Patienten skall dricka t.ex. vatten omedelbart efter intaget av dosen fördelad över äppelmoset. Kapslarna och kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidas (MAO)-hämmare, samt inom minst 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertensiv kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyroidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symptom, 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
- patienter med känd anamnes av uttalad syrabrist i magsäcken med ett pH överstigande 5,5, vid samtidig behandling med H<sub>2</sub>-receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla patienter med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av patientens symptom. När behandling av barn övervägs ska bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symptom göras i förhållande till barnets ålder (6-18 år).

#### **Långtidsbehandling (mer än 12 månader)**

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Behandling med metylfenidat bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt (barn), vikt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar. Psykiska störningar som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller röst-

tics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragenhet eller uttalad perseveration.

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

### **Äldre**

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter över 60 år.

### **Barn under 6 år**

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

### **Kardiovaskulär status**

För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign arytm) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvaro av hjärtsjukdom. Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom. Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under behandling med metylfenidat 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 av diastoliska och systoliska blodtrycksvärden observerades också i kliniska studiedata från vuxna ADHD-patienter. 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.

Kardiovaskulär status ska noggrant övervakas. Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram 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 strukturavvikelser 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 strukturavvikelser 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 strukturavvikelser, 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 behandling med metylfenidat. Dessa symtom kan inkludera svår huvudvärk, känslösbortfall, svaghet, paralyt och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

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

### **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.

### **Psykiska störningar**

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Innan behandling med metylfenidat inleds ska patienten bedömas med avseende på konstaterade psykiatriska sjukdomar och en familjeanamnes över det ska 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 förvärring av psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering, därefter minst var 6:e månad och vid varje besök; utsättning av behandlingen kan vara lämpligt.

### **Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom**

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 lämpligt.

### **Aggressivt eller fientligt beteende**

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppträdande eller förvärring av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök. Läkaren bör utvärdera behovet av justering av behandlingen hos patienter som uppvisar beteendeförändring och ha i åtanke att uppåt eller nedåt titrering kan vara lämpligt. Behandlingsavbrott kan övervägas.

### **Själv mordstendens**

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

### **Tics**

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärring av motoriska och verbala tics. Förvärring av Tourettes syndrom har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom bör föregå användning av metylfenidat.

Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av tics under behandlingen med metylfenidat. Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.

### **Ångest, agitation eller spänningar**

Metylfenidat förknippas med förvärring 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 förvärring av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.

### **Bipolära sjukdomar**

Särskild försiktighet bör iaktas 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 (se avsnitt 4.8).

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

Barn: Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram. För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas.

### **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 allvarlig depression kan uppträda.

### **Trötthet**

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

### **Val av läkemedelsform av metylfenidat**

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration. Hos vuxna ska bara Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning användas.

Försiktighet rekommenderas om långverkande doseringsformer av metylfenidat används om vartannat på grund av skillnaderna mellan doseringsformerna avseende doseringsfrekvens, administrering med mat och uppnådda plasmanivåer av läkemedlet.

### **Undersökningar**

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

### **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).

### **Hjälpämne: sackaros**

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukkras-isomaltas-brist.

## **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 iaktas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster. Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och l-enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av kumarin-antikoagulantia, antikonvulsiva läkemedel (t ex fenobarbital, fenytoin, primidon) och vissa antidepressiva läkemedel (tricykliska läkemedel och selektiva serotoninåteruptagshämmare). 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 bör iaktas för patienter behandlade med metylfenidat tillsammans med annat läkemedel som också kan höja blodtrycket (se även avsnitten om kardiovaskulära och cerebrovaskulära tillstånd i avsnitt 4.4).

På grund av risken för hypertonisk kris är metylfenidat kontraindicerat hos patienter som behandlas med icke-selektiv, irreversibel 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. Vid mycket höga alkoholkoncentrationer kan den kinetiska profilen ändras till ett mönster som mer liknar omedelbar frisättning. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

### **Halogenerade anestesimedel**

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

### **Centralt verkande alfa-2-agonister (t ex klonidin)**

Allvarliga biverkningar inklusive plötslig död har rapporterats vid samtidig användning av klonidin. Säkerheten vid användning 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.

### **Andra läkemedel**

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning skall inte tas tillsammans med H<sub>2</sub> receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida, eftersom det kan leda till en snabbare frisättning av aktiv substans.

## **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 bröstmjölk hos en kvinna som behandlats med metylfenidat.

Ett fall av ospecificerad viktninskning 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 saknas data om effekten av metylfenidat på fertilitet hos människa. I djurstudier har inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet observerats.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat förbättrar uppmärksamheten. Metylfenidat kan dock orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi, dimsyn, hallucinationer och andra CNS biverkningar (se avsnitt 4.8). Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 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 Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser. Tabellen grundar sig på data om barn, ungdomar och vuxna.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),

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

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

Sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemklass	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit	Gastroenterit			
Blodet och lymfsystemet					Leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopeni purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem,			

			anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, klåda*, utslag och eksem*.			
Metabolism och nutrition *	Minskad aptit**	Anorexi, moderat reducerad viktuppgång och längdtillväxt vid långvarig användning hos barn*.				
Psykiska störningar*	Sömlöshet, nervositet	Onormalt beteende, aggression*, affektlabilitet, agitation*, anorexi, ångest*, depression*, irritabilitet, rastlöshet**, sömnstörningar**, nedsatt libido***, panikattack**, stress***, bruxism***	Hypervigilans, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, humörförändringar, humörsvängningar, ilska, självmordstankar*, gråtmildhet, psykotiska tillstånd*, tics* eller förvärring av Tourettes syndrom*, spändhet***	Mani*, desorientering, libido störningar	Självords-försök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnessämning*, onormala tankar, apati, repetitiva beteenden, överfokusering	Vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirringstillstånd, beroende, logorré. Fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor**, somnolens, yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Sedation, akatisi***		Konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfalls-symtom, malignt neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel, metylfenidats roll är därför oklar).	Cerebrovasculära störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovasculära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän, parestesi <sup>§</sup> , afasi <sup>§</sup> , dysfemi

Ögon			Diplopi, dimsyn	Svårigheter att ackommodera , mydriasis, synstörningar		Torra ögon <sup>§</sup> , okulär hypertoni
Hjärtat*		Takykardi**, hjärtklappning , arytm	Bröstmärta	Angina pectoris	Hjärt- stillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrik ulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier , extrasystolier , hjärtobehag <sup>§</sup>
Blodkärl*		Hypertoni, perifer kyla**			Cerebral arterit och/eller okklusion, Raynauds fenomen.	Blodvällning <sup>§</sup> , rodnad <sup>§</sup>
Andningsvägar , bröstorg och mediastinum		Hosta, smärta i svalg/strupe, dyspne**				Orofaryngeal smärta, näsblod <sup>§</sup>
Magtarmkanal en	Illamående**, muntorrhet**	Buksmärta, diarré, magbesvär, kräkningar. Dessa uppträder vanligen i början av behandlingen och kan lindras av samtidigt födointag. dyspepsi***, tandvärk****	Förstoppning			Kväljningar <sup>§</sup>
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzym		Onormal leverfunktion inklusive leverkoma	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros* , alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angio- neurotiskt ödem, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedels- utslag	Torr hud
Muskulo- skeleteala systemet och bindväv		Artralgi	Myalgi, muskel- ryckningar, muskel- spänningar** *		Muskelkramp er	Trismus***
Njurar och urinvägar			Hematuri			Inkontinens
Reproduktion s-organ och bröstkörtel				Gynekomasti		Erektill dysfunktion, priapism, kraftig och förlängd

						erektion, bröstmärta <sup>§</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering s-stället		Pyrex, tillväxthämning vid långvarig användning hos barn*, känsla av inre oro***, trötthet**, törst***			Plötslig hjärtöd*	hyperpyrex, uppmärksam hetsstörninga r <sup>§</sup> , influenسالikn ande sjukdom <sup>§</sup> , asteni <sup>§</sup> , törst <sup>§</sup> , obehag i bröstit
Undersökning ar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktninskning *	Blåsljud på hjärtat*, ökning av leverenzym		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal vita blodkroppar.	Ökning av thyreoida- stimulerande hormon i blodet <sup>§</sup>
Sociala förhållanden						Stress med partner <sup>§</sup> , stress med familj <sup>§</sup>
Öron och balansorgan						Tinnitus <sup>§</sup>

\*Se avsnitt 4.4.

\*\* Biverkningar från kliniska prövningar hos vuxna patienter som rapporterades med högre frekvens än hos barn och ungdomar

\*\*\* Baserat på frekvens beräknad från kliniska ADHD studier med vuxna patienter (inga rapporter från studier med barn och ungdomar).

<sup>§</sup> Frekvensen är beräknad från kliniska prövningar på vuxna patienter, men kan också vara relevant för barn och ungdomar.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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](http://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, framförallt till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring, hallucinationer, delirium, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrex, takykardi, hjärtklappning, hjärtarrytmier, hypertoni, mydriasis, torra slemhinnor och rabdomyolys.

## Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning. Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

Patienten måste skyddas från att skada sig själv och från externa stimuli som kan förvärra den redan befintliga överstimuleringen. 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 intoxikation kan en noggrant titrerad dos av benzodiazepin ges innan magsköljning genomförs.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, psykostimulantia och medel vid behandling av ADHD och nootropika, centralt verkande sympatomimetika.

ATC-kod: N06BA04

#### Verkningsmekanism

Metylfenidat är ett mildt centralstimulerande medel med mer uttalad effekt på mentala än motoriska funktioner. Verkningsmekanismen hos människa är inte fullständigt klarlagd, men effekten tros bero på kortikal stimulering och möjligen stimulering av retikulära aktiveringssystemet.

Verkningsmekanismen för metylfenidats effekt på mentala funktioner och beteendefunktioner hos patienter är inte helt klarlagd. Likaså finns inga bevis för hur dessa effekter är relaterade till centrala nervsystemets funktioner. Metylfenidat tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning är en racemisk blandning bestående av d- och l-threo-isomererna av metylfenidat. D-isomeren är mer farmakologiskt aktiv än l-isomeren.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Efter godkännandet för behandling av ADHD hos barn har Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning studerats i två randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade kliniska studier på vuxna patienter. 363 patienter undersöktes i EMMA studien (1) under en behandlingsperiod på 24 veckor. I QUMEA studien (2) behandlades 162 patienter under totalt 20 veckor. Efter 8 veckors dubbelblind fas enligt detta, behandlades alla patienter i den öppna fasen i ytterligare 12 veckor med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning. Den huvudsakliga måLPARAMETERN i båda studierna var minskning i WRI-poäng (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Tidpunkten för mätning var vecka 24 (studie 1) eller vecka 8 (studie 2).

Den dagliga dosen titrerades individuellt veckovis beroende på effekt och tolerabilitet och började med 10 mg per dag (studie 1) eller en dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt (studie 2). En dos på 60 mg per dag (studie 1) eller 1 mg/kg kroppsvikt (studie 2) bör inte överskridas. I den första studien var den genomsnittliga dosen av metylfenidat vid slutpunkten lägre, 0,55 mg/kg kroppsvikt (administrerad daglig dos min 10 mg max 60 mg) jämfört med den andra studien, genomsnittsdos 0,9 mg/kg kroppsvikt (administrerad daglig dos min 20 mg, max 120 mg). En större effekt storlek för hela studiepopulationen beräknades vid administrering av en högre genomsnittlig dos (0,9 mg/kg

kroppsvikt), vilket var fallet i QUMEA studien. De kliniska studierna gav endast begränsad erfarenhet med dagliga doser på över 80 mg, eftersom endast två patienter behandlades med 120 mg/dag.

#### Dos/kön effekter

Resultaten från den första studien (EMMA) visar att könsspecifika skillnader i svaret på behandling med metylfenidat och möjligheten att kvinnor kan dra nytta av lägre doser, inte kan uteslutas. Denna studie visade effekt hos män i enbart det högsta dosintervallet med MPH > 0,7 mg/kg kroppsvikt. Hos kvinnor, sågs dock effekt även i det lägre (< 0,3 mg/kg kroppsvikt) och mellersta dosintervallet (0,3 till 0,7 mg/kg kroppsvikt). När det gäller minskning av symptom, visade kvinnor i högdosgruppen ingen signifikant effekt och när det gäller svarsfrekvensen var effekten jämförbar med den i de lägre dosgrupperna.

I den andra studien (QUMEA) kunde dessa könsspecifika effekter inte bekräftas tillförlitligt. Detta berodde på att doser i det låga dosintervallet inte gavs och endast ett fåtal patienter behandlades i det mellersta dosintervallet. I högdosgruppen var svarsfrekvensen hos kvinnor betydligt högre i jämförelsen mellan verum- och placebogruppen. För män, erhöles ett icke-signifikant resultat. När det gäller den viktigaste målparametern (minskning av WRI-poäng vid vecka 8), erhöles en signifikant minskning jämfört med placebo hos både män och kvinnor.

Följande data erhöles för studiepopulationen som helhet:

När det gäller minskningen av den totala WRI-poängen i EMMA-studien var förändringen från baslinjen till vecka 24 -18,88 i verum-gruppen jämfört med -13,99 för placebo, vilket ger en effektstorlek på 0,39, 95 % CI (0,18, 0,63 på effektstorlek)  $p = 0,002$ . (ANOVA med användning av LOCF för saknade värden). I QUMEA var förändringen från baslinjen till vecka 8 -13,2 i verum-gruppen jämfört med -6,2 för placebo, vilket ger en effektstorlek på 0,54, 95 % CI (0,22, 0,85, på effektstorlek)  $p = 0,0001$ . (ANOVA med användning av LOCF för saknade värden).

Den omräknade svarsfrekvensen beräknades som: Responder: % patienter med 30 % eller mer minskning av WRAADDS poäng och utan utträde ur studien. Non-Responder: Patienter med mindre minskning i WRAADDS poäng eller tidig utträde ur studien oberoende av anledning, vilket ledde till att värden saknades i vecka 24 eller 8). I EMMA-studien var den omräknade svarsfrekvensen 128 (53 %) i verum-gruppen jämfört med 44 (37 %) i placebogruppen (vecka 24, Fishers exakta test, dubbelsidig, 0,0051). Den omräknade responder-frekvensen i QUMEA-studien vid vecka 8 var 41 (49 %) jämfört med 14 (18 %) (verum-gruppen jämfört med placebo, Fishers exakta test, dubbelsidig,  $p < 0,0001$ ).

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning har också studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study – COMPAS-studie) på 433 vuxna patienter. Denna studie utfördes med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning licensierade nationellt i Tyskland som ”Medikinet vuxen”.

Deltagarna fick antingen kognitiv beteendeterapi i grupp eller individuell klinisk behandling med erbjudande om individuell konsultation i tillägg till dagliga doser av placebo eller Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning. Behandling utfördes under 52 veckor.

Studiens primära resultat var minskning av ADHD-symtom, bedömt genom en minskning av CAARS-O:L-poäng från baseline till slutet av de första 12 behandlingsveckorna.

Kombination av gruppterapi eller klinisk behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning var överlägset samma kombination med placebo avseende en förbättring av ADHD-symtom. ADHD-symtom förbättrades avsevärt under behandling med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ( $n = 210$ ; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 16,2; ES = -0.81) jämfört med placebo ( $n = 209$ ; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 17,9; ES = -0.50).

Skillnaden var statistiskt signifikant (skillnad i ADHD-indexpoäng för Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning mot placebo -1,7; 97,5 % CI, -3,0 mot -0,4; 95 % CI, -2,8 mot -0,6;  $P = 0,003$ ).

Den genomsnittliga dagliga dosen (SD) hos 179 patienter behandlade med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning var 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-studien visade att hos vuxna gav psykologisk terapi under kontrollerade former ett överlägset behandlingsresultat (under 52 veckor) vid kombination med Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning jämfört med en kombination med placebo.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption

Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning har en plasmaprofil med två olika frisättningsfaser av aktiv substans. Initialt ses en snabbt uppåtgående kurva liknande metylfenidathydroklorid tablett med omedelbar frisättning, följt av ytterligare en ökning efter 3 timmar, för att därefter successivt minska.

Vid administrering till vuxna på morgonen efter frukost, löses höljet av den hårda kapseln av den snabbt frisättande delen snabbt upp vilket resulterar i en första koncentrationstopp. Efter passage genom magsäck till tunntarm, frisätts metylfenidathydroklorid från kapseldelen med modifierad frisättning.

Härmed erhålls en 3-4 timmars platåfas under vilken koncentrationen inte sjunker under 75 % av högsta plasmakoncentration. Den mängd av metylfenidathydroklorid som absorberas efter administrering en gång dagligen är jämförbar med absorptionen av snabbt frisättande metylfenidat givet två gånger dagligen.

Administrering av Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning medför en kombination av fördelen med en snabb effekt med en fördröjd duration.

Efter administrering av Medikinet CR 20 mg kapslar med modifierad frisättning efter frukost erhölls följande farmakokinetiska parametrar:

$C_{\max}=6,4$  ng/ml,  $T_{\max}=2,75$  timmar,  $AUC_{\text{inf}}=48,9$  ng·timme/ml och  $t_{1/2}=3,2$  timmar

Ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) är proportionella mot dosen.

### **Påverkan av födointag**

Efter intag av föda med högt fettinnehåll, fördröjs absorptionen ( $T_{\max}$ ) med ca 1,5 timmar. Biotillgängligheten är densamma om Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning ges efter en frukost med normalt eller högt kaloriinnehåll. Plasmakoncentrationskurvorna har ett liknande utseende beträffande absorptionshastighet och -tid.

Det är nödvändigt att ta Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning tillsammans med eller efter frukost. Intag av föda visar en signifikant fördröjning av effekten, vilket styrker att administrationsättet skall vara intag i samband med föda. En rekommendation avseende typ av föda är inte nödvändig. Administrering utan föda kan ge risk för en för snabb frisättning av läkemedlet.

### **Administrering av innehållet i en kapsel**

$C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  och AUC är lika (bioekvivalent) efter administrering av kapselinnehåll och administrering av intakt kapsel. Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning kan därför administreras antingen genom att svälja en hel kapsel eller genom att kapseln öppnas och innehållet sväljs utan att tuggas, omedelbart efter att innehållet strötts ut på äppelmos eller liknande halvfast föda.

### **Systemisk biotillgänglighet**

Läkemedlets uttalade första passagemetabolism medför en biotillgänglighet på cirka 30 % (11-51 %) av dosen.

### Distribution

Distributionen i blod av metylfenidat och dess metaboliter är fördelat i plasma med 57 % och erythrocyter med 43 %. Proteinbindningsgraden för metylfenidat och dess metaboliter i plasma är låg, (10-33 %). Distributionsvolymen efter en intravenös engångsdos är 2,2 liter/kg ( $2,65 \pm 1,1$  liter/kg för d-metylfenidat och  $1,8 \pm 0,9$  liter/kg för l-metylfenidat).

### Eliminering

Plasmahalveringstiden för metylfenidat är i genomsnitt 2 timmar. Genomsnittlig clearance efter en intravenös engångsdos är 0,565 liter/timme/kg (0,40±0,12 liter/timme/kg för d-metylfenidat och 0,73±0,28 liter/timme/kg för l-metylfenidat). Efter oral administrering utsöndras ca 78-97 % av dosen inom 48 till 96 timmar via urinen och 1-3 % via faeces i form av metaboliter. Endast en mindre mängd (<1 %) av oförändrat metylfenidat finns i urinen. En stor del av den intravenösa dosen (89 %) utsöndras i urinen inom 16 timmar som ritalinsyra, troligen oberoende av pH.

Utsöndringen av ritalinsyra via njurarna kan försämrats vid nedsatt njurfunktion.

Huvuddelen av dosen utsöndras via urinen som 2-fenyl-2-piperidin-ättiksyra (PPAA) (60-86 %).

### **Farmakokinetik i särskilda patientgrupper**

#### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning hos barn under 6 år har inte studerats.

Det finns tydligen inga skillnader i farmakokinetiken för metylfenidat mellan barn med hyperkinetisk sjukdom/ADHD och friska vuxna försökspersoner.

#### *Äldre*

Farmakokinetiken för Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning hos patienter över 65 år har inte studerats.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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 PPAA via njurarna reduceras.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### **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:**

Sockersfärer (innehållande sackaros och majsstärkelse)

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Talk

Trietylcitrat

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Natriumlaurilsulfat

Simetikon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Metylcellulosa  
Sorbinsyra  
Indigokarmin, aluminiumlack (E132)

#### **Kapselhöljet:**

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Natriumlaurilsulfat  
Renat vatten

Övriga hjälpämnen i Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 10 mg/20 mg:

Erytrosin (E127)

Patentblå V (E131)

Övriga hjälpämnen i Medikinet CR kapslar med modifierad frisättning 30 mg/40 mg/50 mg/60 mg:

Erytrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Medikinet CR 5 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 10 eller 20 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 30 eller 40 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 50 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet CR 60 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
58638 Iserlohn  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 28970  
10 mg: 22212  
20 mg: 22213  
30 mg: 22214  
40 mg: 22215  
50 mg: 31130  
60 mg: 31131

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

5.6.2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.08.2023