

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Concerta 18 mg depottabletit
Concerta 27 mg depottabletit
Concerta 36 mg depottabletit
Concerta 54 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

18 mg:
Yksi depottabletti sisältää 18 mg metyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 6,5 mg laktoosia.

27 mg:
Yksi depottabletti sisältää 27 mg metyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 4,9 mg laktoosia.

36 mg:
Yksi depottabletti sisältää 36 mg metyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 16,7 mg laktoosia.

54 mg:
Yksi depottabletti sisältää 54 mg metyylifenidaattihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 7,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

18 mg depottabl.: Kapselinmuotoinen keltainen tabletti, jonka toiselle puolelle on mustalla painettu ”alza 18”.

27 mg depottabl.: Kapselinmuotoinen harmaa tabletti, jonka toiselle puolelle on mustalla painettu ”alza 27”.

36 mg depottabl.: Kapselinmuotoinen valkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on mustalla painettu ”alza 36”.

54 mg depottabl.: Kapselinmuotoinen punaruskea tabletti, jonka toiselle puolelle on mustalla painettu ”alza 54”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

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

Hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa vain aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten asiantunteva lastenlääkäri tai lastenpsykiatrian, nuorisopsykiatrian, psykiatrian tai oikeuspsykiatrian erikoislääkäri.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön taudinmäärittämisestä koskevat erityiset seikat lapsilla

Taudinmäärittäminen tehdään voimassa olevien DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Tietojen vahvistaminen kolmannen osapuolen avulla on toivottavaa, eikä taudinmäärittämisestä voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. Asianmukaisen taudinmäärittämisestä 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 käytöshäiriötä 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 lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeusaste ja pitkäaikaisuus 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 taudinmäärittämisestä koskeviin ohjeistoihin.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön taudinmäärittämisestä koskevat erityiset seikat aikuisilla

Taudinmäärittäminen tehdään voimassa olevien 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. Aikuisilla aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireistolle on tyypillistä levottomuus, kärsimättömyys ja tarkkaamattomuus. Yliaktiivisuuden kaltaiset oireet vähenevät yleensä iän myötä, mahdollisesti adaptaation, hermoston kehityksen ja itselääkinnän vuoksi. Tarkkaamattomuusoireet ovat ilmeisempiä ja niillä on suurempi vaikutus aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastaviin aikuisiin. Aikuisilla

taudinmääritykseen pitää kuulua strukturoitu potilashaastattelu parhaillaan esiintyvien oireiden selvittämiseksi. Edellytyksenä on lapsuusiässä esiintynyt aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, jonka on oltava todettavissa takautuvasti (potilaan terveystiedoista tai jos niitä ei ole saatavissa, asianmukaisilla ja strukturoidulla työkaluilla/haastatteluilla). Tietojen vahvistaminen kolmannen osapuolen avulla on toivottavaa, eikä hoitoa pidä aloittaa, jos lapsuusiässä esiintyneiden aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireiden toteaminen jää epävarmaksi. Taudinmääritystä ei pidä perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen. Päätöksen stimulanttihoiton käytöstä aikuisille on perustuttava erittäin perusteelliseen arvioon, ja taudinmäärityksessä on todettava toimintakyvyn kohtalainen tai vaikeasteinen heikkeneminen vähintään kahdella osa-alueella (esimerkiksi sosiaalinen, akateeminen ja/tai ammatillinen toimintakyky), mikä vaikuttaa henkilön elämän useisiin eri alueisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa vain aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon erikoistunut lääkäri, kuten asiantunteva lastenlääkäri tai lastenpsykiatrian, nuorisopsykiatrian, psykiatrian tai oikeuspsykiatrian erikoislääkäri.

Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

Kardiologin tekemä tutkimus ennen hoidon aloittamista on tarpeen, jos aikuinen ei ole ennen käyttänyt Concerta-valmistetta ja jos kansallinen hoitokäytäntö sitä edellyttää, jotta tarkistetaan, ettei potilaalla ole kardiovaskulaarisia vasta-aiheita.

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

Hoidon aikainen seuranta

Potilaan kasvua sekä psyykkistä ja kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.
- Lasten pituus, paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön.
- Aikuisten paino kirjataan säännöllisesti.
- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanotokäynnillä potilas arvioidaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahenemisen varalta.

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

Annoksen suurentaminen

Annostitus on tehtävä varovaisesti, kun metyyliifenidaattihoito aloitetaan. Annostitus aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella. Jos potilaalle on tarpeen määrätä vuorokausiannos, joka asettuu 18 mg:n ja 36 mg:n väliin, voidaan tarvittaessa käyttää 27 mg:n tablettivahvuutta.

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

Vuorokausiannosta voidaan suurentaa 18 mg:n osissa. Annosta voidaan yleensä suurentaa noin viikon välein.

Lapsilla Concertan enimmäisvuorokausiannos on 54 mg.
Aikuisilla Concertan enimmäisvuorokausiannos on 72 mg.

Annostus

Lapset

Lapset, jotka eivät ole ennen saaneet metyylyfenidaattia: Concertaa ei välttämättä suositella kaikille lapsille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Pienempi annos lyhytvaikutteista metyylyfenidaattia voidaan katsoa riittäväksi lapsille, jotka eivät ole ennen saaneet metyylyfenidaattia. Hoitavan lääkärin valvoma varovainen annostitus on tarpeen tarpeettoman suuren metyylyfenidaattiannostelun välttämiseksi. Concerta-valmisteen suositeltu aloitusannos lapsille, jotka eivät parhaillaan käytä metyylyfenidaattia tai jotka käyttävät muita stimulantteja kuin metyylyfenidaattia, on 18 mg kerran vuorokaudessa.

Aikuiset

Aikuiset, jotka eivät ole ennen saaneet metyylyfenidaattia: Concertaa ei välttämättä suositella kaikille aikuisille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Pienempi annos lyhytvaikutteista metyylyfenidaattia voidaan katsoa riittäväksi aikuisille, jotka eivät ole ennen saaneet metyylyfenidaattia. Hoitavan lääkärin valvoma varovainen annostitus on tarpeen tarpeettoman suuren metyylyfenidaattiannostelun välttämiseksi. Concerta-valmisteen suositeltu aloitusannos aikuisille, jotka eivät parhaillaan käytä metyylyfenidaattia tai jotka käyttävät muita stimulantteja kuin metyylyfenidaattia, on 18 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät metyylyfenidaattia: Concerta-valmisteen suositusannos potilaille, jotka käyttävät parhaillaan metyylyfenidaattia kolmesti päivässä 15–60 mg:n vuorokausiannoksina, on taulukossa 1. Annossuositukset perustuvat tämänhetkiseen annostukseen ja kliiniseen arvioon.

TAULUKKO 1

Suosittelu annosmuutos siirryttäessä muusta metyylyfenidaattihydrokloridilääkityksestä (mikäli saatavilla) Concerta-valmisteen käyttöön

Aiempi metyylyfenidaattihydrokloridi- vuorokausiannos	Suosittelu Concerta-annos
5 mg metyylyfenidaattia kolmesti vuorokaudessa	18 mg kerran vuorokaudessa
10 mg metyylyfenidaattia kolmesti vuorokaudessa	36 mg kerran vuorokaudessa
15 mg metyylyfenidaattia kolmesti vuorokaudessa	54 mg kerran vuorokaudessa
20 mg metyylyfenidaattia kolmesti vuorokaudessa	72 mg kerran vuorokaudessa

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

Pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Lapsilla ja nuorilla metyyllifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyllifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) potilailla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain arvioida lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkehoitoa. Metyylifenidaattihoidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan) potilaan oireiden arvioimiseksi. 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 vakavia haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Concerta-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiaiden potilaiden aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Metyylifenidaattia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Metyylifenidaattia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Alle 6-vuotiaat lapset

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

Antotapa

Concerta otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin.

Concerta voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

Concerta niellään kokonaisuuna nesteen kera eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys metyyllifenidaatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Glaukooma.
- Feokromosytooma.

- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta epäselektiivisen irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpainekriisi (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa 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, rasisrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville potilaille, ja lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun potilaan oireiden vaikeusaste ja pitkäaikaisuus on arvioitu erittäin huolellisesti. Lasten hoitoa harkittaessa oireiden vaikeusaste ja pitkäaikaisuus pitää arvioida suhteessa lapsen ikään (6–18-vuotiailla).

Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta)

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Lapsilla ja nuorilla metyyllifenidaattihoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkehoitoa (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua (lapsilla), painoa, ruokahalua, uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää 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 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 lääkehoitoa. Metyylifenidaattihoiton keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (lapsilla mieluiten koulujen loma-aikaan) potilaan oireiden arvioimiseksi. 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 ovat riittämättömät. Concerta-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiaiden potilaiden aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoidossa.

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 metyyllifenidaattihoidon aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia 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 metyyllifenidaattihoidon saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Aikuisista aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavista potilaista saaduissa kliinisissä tutkimustiedoissa havaittiin myös diastolisen ja systolisen verenpaineen kohoamista. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä. Terveystieteellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois etenkin silloin, kun lapsena/nuorena aloitettua hoitoa jatketaan aikuisiässä. **Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen.** Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyyllifenidaattihoidon on vasta-aiheista.

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

Metyylifenidaattihoidon lopettaminen, jos potilaalla on hoidon aikana toistuvasti takykardiaa, sydämen rytmihäiriötä tai kohonnut systolinen verenpaine (> 95. prosenttiili), ja lähetettävä kardiologin vastaanotolle pitää harkita.

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

Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänvialit tai muut vakavat sydänsairaudet

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia potilailla, 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 rytmihäiriötä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkyyttään stimulanttilääkkeiden sympatomimeettisille vaikutuksille.

Aikuiset

Stimulanttilääkkeitä tavanomaisina annoksina aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön käyttäneillä aikuisilla on raportoitu äkkikuolemia, aivohalvauksia ja sydäninfarkteja. Stimulanttien merkitystä näiden aikuisilla todettujen tapausten suhteen ei tiedetä, mutta aikuisilla sydämen vakavien rakenteellisten poikkeavuuksien, sydänlihassairauksien, vakavien sydämen rytmihäiriöiden, sepelvaltimotaudin tai muiden vakavien sydänongelmien todennäköisyys on suurempi kuin lapsilla. Aikuisia, joilla on tällaisia poikkeavuuksia, ei myöskään yleensä pidä hoitaa stimulanttilääkkeillä.

Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat

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

Aivoverenkiertohäiriöt

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

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

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

Psyykkiset häiriöt

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Ennen metyyllifenidaattihoidon aloittamista potilaalta pitää tutkia mahdolliset olemassa olevat psyykkiset häiriöt ja niiden esiintyminen suvussa (ks. kohta 4.2). Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyyllifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

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

Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen

Metyyllifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen

Tavanomaisilla annoksilla metyyllifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö-/tunto-/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 metyylifenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Metyylifenidaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aggressiivisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyylifenidaattihoitoa alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä. Lääkärin pitää arvioida annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia, ja huomioitava samalla, että annosta voi olla tarpeen suurentaa tai pienentää. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita.

Itsemurhataipumus

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkehoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyylifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyylifenidaattihoitoa 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 metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyylifenidaattihoitoa aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys

Metyylifenidaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ahdistuneisuutta, kiihtyneisyyttä ja jännittyneisyyttä (ks. kohta 4.8). Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä myös ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista. Ahdistuneisuus on joillakin potilailla johtanut metyylifenidaattihoitoa lopettamiseen. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on **seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkärisä käynnillä.**

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntaisen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyylifenidaattihoitoa 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 metyylifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista. Metyylifenidaattihoitoa saaneilla aikuisilla on raportoitu painonlaskua (ks. kohta 4.8).

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

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

Kouristuskohtaukset

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

Priapismi

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

Käyttö yhdessä serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Metyylifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää. Jos metyylifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, serotoniinioireyhtymän oireet on tärkeää tunnistaa nopeasti. Oireita voivat olla mielentilan muutokset (esim. kiihtyneisyys, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston toiminnan häiriöt (esim. takykardia, verenpaineen vaihtelut, hypertermia), lihastoiminnan häiriöt (esim. hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn häiriöt, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, on metyylifenidaatin käyttö lopetettava mahdollisimman pian.

Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

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

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

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

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen 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.

Metyylifenidaatti 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 ylivilkkauden. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.

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

Väsymystilat

Metyylifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

Concerta-valmisteen sisältämät apuaineet

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

Yksi tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Metyylifenidaattilääkemuodon valinta

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyylifenidaattivalmisteen ja lääkemuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta.

Lääkeaineiden seulonta

Tämä valmiste sisältää metyylifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä. Urheilijoiden on oltava tietoisia siitä, että tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

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).

Maha-suolikanavan tukkeumat

Koska Concerta-tabletti ei muotoudu eikä juurikaan muuta muotoaan maha-suolikanavassa, sitä ei tavallisesti pidä antaa potilaille, joiden maha-suolikanavassa on vaikea ahtauma (sairauden tai hoidon vuoksi) tai joilla on dysfagia tai huomattavia vaikeuksia niellä tabletteja. Harvinaisissa tapauksissa potilailla, joilla on todettu kuroumia, on ilmoitettu ahtaumaoireita muotoutumattomien depotvalmisteiden käytön yhteydessä.

Koska kyseessä on depottabletti, Concerta-valmistetta saa antaa ainoastaan potilaille, jotka kykenevät nielemään tabletin kokonaisuutena. Potilaille pitää kertoa, että Concerta on nieltävä kokonaisuutena nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella, jakaa eikä murskata. Lääkeaine on liukenemattomassa kuoressa, joka on suunniteltu vapauttamaan lääkeainetta tietyllä nopeudella. Tabletin kuori poistuu elimistöstä, eikä potilaan tarvitse huolestua, vaikka hän joskus huomaisikin ulosteessaan jotain tabletin näköistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ei tiedetä, miten metyyylifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyylifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkkeiden 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 lääkkeiden annostusta ja määrittää plasman lääkeainepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisajan).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Verenpainelääkkeet

Metyylifenidaatti voi heikentää verenpainelääkkeiden vaikutusta.

Käyttö verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa

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

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

Alkoholi

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkevalmisteiden, myös metyylifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että yli 10 %:n alkoholipitoisuus lisää metyylifenidaatin kumulatiivista vapautumista Concerta-depottableteista. Tämän havainnon kliinistä merkitystä metyylifenidaattitilanteesta, jossa Concerta-depottabletti on nielty yhdessä alkoholin kanssa, ei tunneta. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

Käyttö yhdessä serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa

Metyylifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää. Jos metyylifenidaatin ja serotonergisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, serotoniinioireyhtymän oireet on tärkeää tunnistaa nopeasti (ks. kohta 4.4). Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, on metyylifenidaatin käyttö lopetettava mahdollisimman pian.

Halogenoidut anesteetit

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

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

Metyylifenidaatin ja klonidiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien äkkikuolema. Metyylifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön pitkäaikaista turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

Dopaminergiset lääkkeet

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyylifenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkkeiden, 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 dopamiiniantagonisteja sisältävien psykoosilääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyylifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:ta 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

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

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

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyyllifenidaattihoito tai pidättyä metyyllifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koituva hyöty lapselle ja lääkähoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Metyylifenidaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla ihmistä koskevia tietoja. Nonkliinisisä tutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty lapsilla, nuorilla ja aikuisilla tehdyissä Concerta-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyyllifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos Concerta-valmisteella ilmoitettujen ja metyyllifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi.

Esiintymistiheydet:

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio [#] , sinuiitti [#]				
Veri ja imukudos					Anemia [†] , leukopenia [†] , trombosytopenia, trombosytopeninen purppura	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelit, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma			
Aineenvaihdunta ja ravitus*		Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu [†] , hieman heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla*				
Psyykkiset häiriöt*	Unettomuus, hermostuneisuus	Tunteiden latistuminen, aggressio*, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus* [†] , masennus* [#] , ärtyneisyys, poikkeava käytös, mielialan vaihtelut,	Psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö ja tuntoharhat*, vihaisuus, itsemurhaajatukset*, mielialan muutos, levottomuus [†] , itkuisuus,	Mania* [†] , desorientaatio, sukuvietin häiriö, sekavuustila [†]	Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)* [†] , ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia [†] , itseään toistava	Harhat* [†] , ajatushäiriöt*, riippuvuus. Väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkettä vapauttavilla lääke-

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		nykimis-oireet*, hoidon alussa esiintyvä unettomuus#, alakuloisuus#, heikentynyt sukupuoli-vietti#, jännittyneisyys#, bruksismi^, paniikki-kohtaus#	nykimis-oireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, logorrea, liikavalppaus, unihäiriö		käytös, ylikeskittyminen	muodoilla
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus, parestesiat#, jännityspäänsärky#	Sedaatio, vapina†, letargia#		Kouristukset, koreo-atetoidiset liikkeet, aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä (NMS; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyli-fenidaatin vaikutus on epäselvä).	Aivoverenkiertohäiriöt*† (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivoaltimotulehdus, aivoaltimotukos), Grand mal -kouristukset*, migreeni†, dysfemia
Silmät		Silmän mukautumiskyvyn häiriöt#	Näön hämärtyminen†, kuivat silmät#	Akkommodaatiovaikkeudet, näkökyvyn heikkeneminen, kahtena näkeminen		Mydriaasi
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo)#				
Sydän*		Rytmihäiriö,	Rintakipu	Rasitus-	Sydän-	Supraventri-

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		takykardia, sydämen-tykytys		rintakipu	pysähdys, sydäninfarkti	kulaarinen takykardia, bradykardia, kammio-lisäyönnit [†] , lisäyönnit [†]
Verisuonisto*		Kohonnut verenpaine	Kuumat aallot [#]		Aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, raajojen kylmyys [†] , Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, suunielun kipu	Hengenhahdistus [†]			Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö		Ylävatsakipu, ripuli, pahoinvointi [†] , vatsavaivat ja oksentelu, suun kuivuminen [†] , ruoansulatushäiriöt [#]	Ummetus [†]			
Maksa ja sappi		Suurentunut alaniini-aminotransferaasipitoisuus [#]	Maksaentsyymi-arvojen nousu		Poikkeava maksan toiminta, kuten akuutti maksan vajaatoiminta ja maksakooma, veren suurentunut alkalisen fosfaatin arvo, veren bilirubiiniarvon nousu [†]	
Iho ja ihonalainen kudος		Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, liihakiloilu [†]	Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet	Makulaarinen ihottuma, eryteema	Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma	
Luusto, lihakset ja		Nivelkipu, lihasten	Lihaskipu [†] , lihas-		Lihaskrampit	Leukalukko [^]

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintymistiheys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
sidekudos		kireys [#] , lihaskouristukset [#]	nykäykset			
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus, tiheä virtsaaminen			Virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt [#]		Gynekologia		Priapismi*, erektioiden lisääntyminen* ja pitkittynyt erektio*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä lapsilla*, väsymys [†] , ärtyisyys [#] , hermostuneisuuden tunne [#] , voimattomuus [#] , jano [#]	Rintakipu		Äkillinen sydänkuolema*	Rintakehän vaivat [†] , erittäin korkea kuume
Tutkimukset		Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku*	Sydämen sivuääni*		Verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama	

* Ks. kohta 4.4

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

[†] Aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todettu haittavaikutus, jota raportoitiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla.

[^] Aikuisien ADHD-tutkimusten perusteella laskettu esiintymistiheys (lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmoitettu näitä tapauksia).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Metyylifenidaatin pitkäkestoinen vapautuminen pitkäkestoisesti vaikuttavasta lääkemuodosta pitää ottaa huomioon yliannostusta hoidettaessa.

Merkit ja oireet

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

Hoito

Metyylifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta.

Hoito käsittää asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykkeiltä, jotka voisivat lisätä ylikiihottuneisuutta entisestään. Lääkehilien tehoa ei ole varmistettu.

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

Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin tehoa metyyllifenidaatin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, ATC-koodi: N06BA04

Vaikutusmekanismi

Metyylifenidaattihydrokloridi on keskushermostoa lievästi stimuloiva aine. Hoidollista vaikutusmekanismia tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) yhteydessä ei tunneta. Metyylifenidaatin oletetaan estävän noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun ja lisäävän näiden monoamiinien vapautumista hermosolujen soluvälitilaan. Metyylifenidaatti on raseeminen seos, joka koostuu d- ja l-isomeereistä. D-isomeeri on farmakologisesti aktiivisempi kuin l-isomeeri.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lapset

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

Pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Concerta-valmisteen vaikutusten osoitettiin säilyvän 12 tuntia lääkkeen ottamisesta, kun sitä otettiin kerran vuorokaudessa aamuisin.

Aikuiset

Concerta-valmisteen lyhytkestoinen teho on osoitettu annosvälillä 18–72 mg/vrk. Tuhat viisisataakaksikymmentäkolme (1 523) iältään 18–65-vuotiasta aikuista, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD), oli mukana viidessä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 5–13 viikon ajan. Concerta-valmistetta arvioitiin kahdessa vakioannoksilla tehdyssä tutkimuksessa ja kolmessa joustavalla annostuksella tehdyssä tutkimuksessa, joissa aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireiden vaikeusastetta arvioitiin aikuisilla DSM-IV-tautiluokitukseen perustuvien työkalujen avulla. Kahdessa vakioannoksilla tehdyssä tutkimuksessa Conner's Adult ADHD Rating Scales (CAARS) -kokonaispisteet osoittivat aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireita koskevien kokonaispisteiden pienentyneen, mikä osoittaa aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireiden vaikeusasteen vähentyneen lähtötilanteen ja kaksoissokkoutetun jakson päättymisen välisenä aikana. Yhdessä vakioannoksilla tehdyssä tutkimuksessa kaikkien Concerta-valmisteen annostasojen todettiin pitäneen oireet kliinisesti merkittävästi paremmin hoitotasapainossa (kaikkien annostasojen $p < 0,05$) lumelääkkeeseen verrattuna, mikä mitattiin pienentyneinä CAARS-kokonaispisteinä. Toisessa vakioannoksilla tehdyssä tutkimuksessa Concerta-annoksen 72 mg/vrk, mutta ei Concerta-annoksen 54 mg/vrk, todettiin vähentäneen aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla aikuisilla tutkittavilla aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireita kuvastavia CAARS-kokonaispisteitä lähtötilanteen ja kaksoissokkoutetun jakson päättymisen välisenä aikana tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä paremmin (p -arvo 0,0024).

Kahdessa joustavalla annostuksella tehdyssä tutkimuksessa Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) -kokonaispisteiden pienimmän neliösumman keskiarvon muutokset lähtötilanteesta olivat päätetapahtuman ajankohtana lopullisella Concerta-annoksella annetun hoidon yhteydessä tilastollisesti merkitsevästi (tutkimus 1: $p = 0,012$; tutkimus 2: $p < 0,001$) paremmat kuin lumelääkkeen käytössä (tutkimus 1: Concerta -10,6 vs. lumelääke -6,8; tutkimus 2: Concerta -16,9 vs. lumelääke -12,0). Kolmannessa joustavalla annostuksella tehdyssä tutkimuksessa (tutkimus 3) oireiden todettiin olleen Concerta-hoidon yhteydessä kliinisesti merkittävästi paremmin hoitotasapainossa ($p < 0,0001$) kuin lumelääkettä käytettäessä, mikä mitattiin pienentyneinä CAARS-kokonaispisteinä. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireita kuvastavien CAARS-O:SV-kokonaispisteiden pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta loppukäyntiin (viikko 8) oli Concerta-ryhmässä -10,9 ja lumeryhmässä -6,9 (perustuu hoitoaikkeen mukaiseen [ITT] potilasjoukkoon).

Joustavalla annostuksella tehdyssä tutkimuksessa 2 AISRS-kokonaispisteiden paranemisen suuruusluokka oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Concerta-ryhmässä kuin lumeryhmässä ($p = 0,0037$). Pienimmän neliösumman keskiarvon (95 %:n luottamusväli) osalta ero lumelääkkeeseen oli -5,3 (-8,9; -1,7). Joustavalla annostuksella tehdyssä tutkimuksessa 3 CAARS-O:SV-pisteiden paranemisen suuruusluokka oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Concerta-ryhmässä kuin lumeryhmässä ($p = 0,0063$). Pienimmän neliösumman keskiarvon (95 %:n luottamusväli) osalta ero lumelääkkeeseen oli -3,9 (-6,6; -1,1).

Neljässä pitkäkestoisessa avoimessa tutkimuksessa Concerta-hoitoa 6–12 kuukauden ajan saaneilla aikuisilla todettiin paranemista kaikissa arvioituissa tehon päätetapahtumissa, mikä osoittaa aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireita vähentävien vaikutusten pysyvän stabiileina ajan mittaan. Yhdessä avoimessa tutkimuksessa, joka toteutettiin avoterveydenhuollossa, enimmillään 9 kuukautta jatkuneen Concerta-hoidon todettiin parantaneen sekä potilaan että tutkijan ilmoittamien tehoa koskevan yleisarvion pistemäärien keskiarvoja lähtötilanteen arvoista. Toisessa tutkimuksessa aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavat aikuiset saivat Concerta-hoitoa enimmillään 1 vuoden ajan siten, että lopullinen annos oli keskimäärin 67,4 mg/vrk. Siinä AISRS-kokonaispisteiden todettiin parantuneen kliinisesti merkittävästi lähtötilanteesta, ja keskimääräinen muutos loppukäynnillä oli -18,7. Kolmannessa

48 viikkoa kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavat aikuiset saivat Concerta-hoitoa siten, että lopullinen annos oli keskimäärin 46,6 mg/vrk. Siinä heidän DSM-IV-tautiluokituksen mukaisia aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisoireita (DSM-IV Total ADHD symptoms score) kuvastavissa keskimääräisissä CAARS-pisteissään todettiin päätetapahtuman ajankohtana -17,2 pisteen muutos lähtötilanteeseen verrattuna. Neljännessä tutkimuksessa Concerta-valmistetta arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa tutkittavilla, jotka olivat aiemmin suorittaneet lyhytkestoisen lumekontrolloidun tutkimuksen ja lyhytkestoisen avoimen jatkotutkimuksen. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavat aikuiset saivat Concerta-valmistetta siten, että lopullinen annos oli keskimäärin 53,8 mg/vrk; tällöin todettiin aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön oireita vähentävien vaikutusten pysyneen stabiileina ajan mittaan. Tutkijan arvioimat CAARS-pisteet paranivat koko avoimen vaiheen ajan ja olivat päätetapahtuman ajankohtana pienemmät (keskimääräinen vähenemä lähtötilanteesta oli 1,9).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Metyylifenidaatin imeytyminen on tehokasta. Aikuisille suun kautta annettuna Concerta-valmisteen päällyste liukenee, ja lääkeaineen ensimmäinen pitoisuushuippu saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluessa. Kahdesta sisemmästä lääkeainekerroksesta vapautuu metyyllifenidaattia vähitellen seuraavien tuntien aikana. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6–8 tunnin kuluessa, minkä jälkeen plasman metyyllifenidaattipitoisuus pienenee vähitellen. Concerta-valmisteen ottaminen kerran vuorokaudessa vähentää huippu- ja vähimmäispitoisuuden välistä vaihtelua, joka liittyy kolmesti vuorokaudessa otettavan ei-depotmuotoisen metyyllifenidaatin käyttöön. Kerran vuorokaudessa otettavan Concerta-valmisteen imeytymisaste on yleisesti verrattavissa tavallisiin ei-depotmuotoisiin valmisteisiin.

Kun 36 aikuiselle annettiin Concerta-valmistetta 18 mg kerran vuorokaudessa, farmakokineettisten parametrien keskiarvot olivat: C_{\max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{\max} $6,8 \pm 1,8$ (h), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng*h/ml) ja $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Concerta-valmisteen farmakokineetiikassa ei havaittu eroa kerta-annoksen ja toistuvasti kerran vuorokaudessa annettujen annosten välillä, mikä viittaa siihen, ettei lääkeainetta kerry merkittävästi elimistöön. Toistuvan, kerran vuorokaudessa otettavan annoksen jälkeen AUC -arvo ja puoliintumisaika ovat samanlaiset kuin ensimmäisen 18 mg:n Concerta-annoksen jälkeen.

Annos-vaikutussuhde: Kun Concerta-valmistetta annettiin kerta-annoksina aikuisille 18–72 mg/vrk, metyyllifenidaatin C_{\max} ja AUC_{inf} olivat annosriippuvia.

Jakautuminen

Suun kautta otetun metyyllifenidaatin pitoisuus plasmassa pienenee aikuisilla biekspontiaalisesti. Kun Concerta-valmistetta otettiin suun kautta, metyyllifenidaatin puoliintumisaika oli aikuisilla noin 3,5 tuntia. Metyylifenidaatin ja sen metaboliittien proteiineihin sitoutuva osuus on noin 15 %. Metyylifenidaatin ilmeinen jakautumistilavuus on noin 13 litraa/kg.

Biotransformaatio

Metyylifenidaatti metaboloituu ihmisellä pääasiassa de-esterifioitumalla alfa-fenyylipiperidiinietikkahapoksi (PPA, noin 50-kertaisesti muuttumattoman lääkeaineen määrä), jonka farmakologinen aktiivisuus on vähäinen tai olematon. Aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun Concerta-valmisteen metabolia oli PPA:ksi metaboloitumisen osalta samanlainen kuin kolmesti vuorokaudessa otetun metyyllifenidaatin. Concerta-valmisteen metabolia on samanlainen kerta-annoksena ja toistuvina annoksina otettuna.

Eliminaatio

Aikuisilla metyylifenidaatin eliminaation puoliintumisaika oli Concerta-annoksen jälkeen noin 3,5 tuntia. Suun kautta otetun annoksen jälkeen noin 90 % annoksesta erittyi metaboliitteina virtsaan ja 1–3 % ulosteisiin 48–96 tunnin aikana. Virtsassa todettiin pieniä määriä (alle 1 %) muuttumatonta metyylifenidaattia. Virtsan kautta erittyvä päämetaboliitti on alfafenyylipiperidiinietikkahappo (60–90 %).

Kun ihmisille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä metyylifenidaattia, noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Pääasiallinen metaboliitti virtsassa oli PPA, jonka osuus oli noin 80 % annoksesta.

Ruoan vaikutus

Kun potilaille annettiin Concerta-valmistetta rasvaisen aamiaisen jälkeen tai tyhjään mahaan, ei lääkkeen farmakokinetiikassa eikä farmakodynamiikassa havaittu muutoksia.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Terveillä aikuisilla Concerta-valmisteen annokseen suhteutetun AUC_{inf} :n keskiarvo oli miehillä 36,7 ng·h/ml ja naisilla 37,1 ng·h/ml eikä näiden kahden ryhmän välillä havaittu eroja.

Rotu

Terveillä aikuisilla, jotka saivat Concerta-valmistetta, annokseen suhteutettu AUC_{inf} -arvo oli samanlainen eri etnisissä ryhmissä; otos on kuitenkin saattanut olla riittämätön, jotta etnisten ryhmien välinen farmakokineettinen vaihtelu olisi havaittu.

Ikä

Concerta-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. 7–12-vuotiailla lapsilla Concerta-annosten farmakokinetiikka (keskiarvo±keskihajonta) oli 18 mg:n annoksen jälkeen C_{max} $6,0 \pm 1,3$ mg/ml, T_{max} $9,4 \pm 0,02$ h, ja $AUC_{0-11,5}$ $50,4 \pm 7,8$; 36 mg:n annoksen jälkeen C_{max} $11,3 \pm 2,6$ mg/ml, T_{max} $8,1 \pm 1,1$ h, ja $AUC_{0-11,5}$ $87,7 \pm 18,2$; 54 mg:n annoksen jälkeen C_{max} $15,0 \pm 3,8$ mg/ml, T_{max} $9,1 \pm 2,5$ h, ja $AUC_{0-11,5}$ $121,5 \pm 37,3$.

Munuaisten vajaatoiminta

Concerta-valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta. Ihmisille suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty metyylifenidaatti metaboloitui laajalti ja noin 80 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan PPA:na. Koska munuaispuhdistuma ei ole tärkeä metyylifenidaatin puhdistuman kannalta, munuaisten vajaatoiminnan oletetaan vaikuttavan vain vähän Concerta-valmisteen farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Concerta-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

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

Raskaus, alkion/sikiön kehitys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Concerta 18 mg depottabl.:

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Selluloosa-asetaatti

Hypromelloosi (E464)

Väkevä fosforihappo

Poloksameeri 188

Polyetyleenioksidit 200K ja 7000K

Povidoni K29-32

Natriumkloridi

Steariinihappo

Meripihkahappo

Rautaoksidi musta (E172)

Rautaoksidi keltainen (E172).

Kalvopäällyste

Rautaoksidi keltainen (E172)

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Steariinihappo

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini.

Kirkas päällyste

Karnaubavaha

Hypromelloosi (E464)

Makrogoli 400.

Painomuste

Rautaoksidi musta (E172)

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli.

Concerta 27 mg depottabl.:

Butyylihydroksitolueeni (E321)
Selluloosa-asetatti
Hypromelloosi (E464)
Väkevä fosforihappo
Poloksameeri 188
Polyetylenioksidit 200K ja 7000K
Povidoni K29-32
Natriumkloridi
Steariinihappo
Meripihkahappo
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172).

Kalvopäällyste

Musta rautaoksidi (E172)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini.

Kirkas päällyste

Karnaubavaha
Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400.

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Hypromelloosi (E464)
Propyleeniglykoli

Concerta 36 mg depottabl.:

Butyylihydroksitolueeni (E321)
Selluloosa-asetatti
Hypromelloosi (E464)
Väkevä fosforihappo
Poloksameeri 188
Polyetylenioksidit 200K ja 7000K
Povidoni K29-32
Natriumkloridi
Steariinihappo
Meripihkahappo
Rautaoksidi musta (E172)
Rautaoksidi keltainen (E172).

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini.

Kirkas päällyste
Karnaubavaha
Hyppromelloosi (E464)
Makrogoli 400.

Painomuste
Rautaoksidi musta (E172)
Hyppromelloosi (E464)
Propyleeniglykoli.

Concerta 54 mg depottabl.:
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Selluloosa-asettaatti
Hyppromelloosi (E464)
Väkevä fosforihappo
Poloksameeri 188
Polyetylenioksidit 200K ja 7000K
Povidoni K29-32
Natriumkloridi
Steariinihappo
Meripihkahappo
Rautaoksidi musta (E172)
Rautaoksidi punainen (E172)
Rautaoksidi keltainen (E172)

Kalvopäällyste
Keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)
Hyppromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini.

Kirkas päällyste
Karnaubavaha
Hyppromelloosi (E464)
Makrogoli 400.

Painomuste
Rautaoksidi musta (E172)
Hyppromelloosi (E464)
Propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Concerta 18 mg, 36 mg, 54 mg depottabletit: 3 vuotta.
Concerta 27 mg depottabletit: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Concerta 18 mg, 36 mg, 54 mg depottabletit: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

Concerta 27 mg depottabletit: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen polypropeenisoljii sekä yksi tai kaksi silikageeliä sisältävää kuivausainepussia.

28 tai 30 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy
PL 15
02621 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Concerta 18 mg depottabl.: 17408
Concerta 27 mg depottabl.: 24631
Concerta 36 mg depottabl.: 17409
Concerta 54 mg depottabl.: 17410

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Concerta 18 mg depottabl.: 5.12.2002
Concerta 27 mg depottabl.: 24.6.2008
Concerta 36 mg depottabl.: 5.12.2002
Concerta 54 mg depottabl.: 5.12.2002

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 18.2.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Concerta 18 mg depottabletter
Concerta 27 mg depottabletter
Concerta 36 mg depottabletter
Concerta 54 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

18 mg:
En depottablett innehåller 18 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 6,5 mg laktos.

27 mg:
En depottablett innehåller 27 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 4,9 mg laktos.

36 mg:
En depottablett innehåller 36 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 16,7 mg laktos.

54 mg:
En depottablett innehåller 54 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 7,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

18 mg depottabl.: Kapselformad gul tablett med svart tryck, ”alza 18”, på ena sidan.

27 mg depottabl.: Kapselformad grå tablett med svart tryck, ”alza 27”, på ena sidan.

36 mg depottabl.: Kapselformad vit tablett med svart tryck, ”alza 36”, på ena sidan.

54 mg depottabl.: Kapselformad brun-röd tablett med svart tryck, ”alza 54”, på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Concerta är avsett som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn från 6 år och vuxna, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga.

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare specialiserad på behandling av ADHD, såsom en specialiserad pediatriker, en barn- och ungdomspsykiatriker, en psykiatriker eller en rättspsykiatriker.

Speciella diagnostiska överväganden för ADHD hos barn

Diagnos ska ställas enligt de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Bestyrkande från tredje part är önskvärt och 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.

Speciella diagnostiska överväganden för ADHD hos vuxna

Diagnos ska ställas enligt de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en 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 ett symtommönster karakteriserat av rastlöshet, otålighet och ouppmärksamhet. Symtom som hyperaktivitet tenderar att minska med stigande ålder, troligen genom anpassning, centrala nervsystemets utveckling och självmedicinering. Symtom som ouppmärksamhet är mer uttalade och har en större påverkan på vuxna med ADHD. Diagnostisering av vuxna ska innehålla en strukturerad patientintervju för att fastställa aktuella symtom. Förekomst av ADHD i barndomen krävs och behöver fastställas retrospektivt (genom patientjournaler, eller om detta inte finns att tillgå, genom lämpliga och strukturerade instrument/intervjuer). Bestyrkande från tredje part är önskvärt och behandling bör inte påbörjas när verifieringen av ADHD-symtom i barndomen är osäker. Diagnos bör inte ställas enbart på

närvaro av ett eller flera symtom. Beslutet att använda centralstimulantia hos vuxna måste baseras på en mycket grundlig bedömning och diagnos ska inkludera måttlig eller svår funktionsnedsättning på minst två områden (till exempel socialt, studierelaterat och/eller yrkesrelaterat) som påverkar flera aspekter av individens liv.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare specialiserad på behandling av ADHD, såsom en specialiserad pediatriker, en barn- och ungdomspsykiatriker, en psykiatriker eller en rättspsykiatriker.

Undersökningar före behandling

Hos vuxna som inte tidigare har behandlats med Concerta, och om så krävs enligt nationell praxis, ska kardiolog konsulteras innan behandlingen påbörjas för att kontrollera frånvaron av kardiovaskulära kontraindikationer.

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

Fortgående monitorering

Tillväxt, 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, vikt och aptit hos barn ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Vikt ska journalföras regelbundet hos vuxna.
- 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 olovligt bruk, felanvändning och missbruk av metylfenidat.

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Styrkan 27 mg finns tillgänglig för dem som önskar ordinera en dos mellan 18 mg och 36 mg.

Eventuellt kan det finnas andra styrkor av detta läkemedel och andra metylfenidatinnehållande preparat.

Dosen kan ökas stegvis med 18 mg åt gången. I allmänhet kan dosjusteringar göras med en veckas mellanrum.

Maximal daglig dos av Concerta är 54 mg till barn.

Maximal daglig dos av Concerta är 72 mg till vuxna.

Dosering

Barn

Barn som inte tidigare behandlats med metylfenidat: Concerta är inte indicerat för alla barn med ADHD. Lägre doser med kortverkande formuleringar av metylfenidat kan anses tillräckligt för de barn som inte tidigare behandlats med metylfenidat. Noggrann dositering skall utföras av ansvarig läkare för att undvika onödigt höga doser av metylfenidat. Den rekommenderade startdosen av Concerta till barn som inte står på behandling med metylfenidat eller barn som tar andra centralstimulantia än metylfenidat, är 18 mg en gång om dagen.

Vuxna

Vuxna som inte tidigare behandlats med metylfenidat: Concerta är inte indicerat för alla vuxna med ADHD. Lägre doser med kortverkande formuleringar av metylfenidat kan vara tillräckligt för de vuxna som inte tidigare behandlats med metylfenidat. Noggrann dositering skall utföras av ansvarig läkare för att undvika onödigt höga doser av metylfenidat. Den rekommenderade startdosen av Concerta till vuxna som inte står på behandling med metylfenidat, eller till vuxna som tar andra stimulantia än metylfenidat, är 18 mg en gång om dagen.

Patienter som behandlas med metylfenidat: Den rekommenderade startdosen av Concerta till patienter som behandlas med metylfenidat tre gånger dagligen i doser om 15-60 mg/dag anges i tabell 1. Dosrekommendationerna grundas på den aktuella doseringsregimen och klinisk bedömning.

TABELL 1

Rekommenderad dosering vid övergång från andra metylfenidathydroklorid-produkter till Concerta

Tidigare dygnsdos av metylfenidathydroklorid	Rekommenderad dos av Concerta
5 mg metylfenidat 3 ggr/dag	18 mg en gång/dag
10 mg metylfenidat 3 ggr/dag	36 mg en gång/dag
15 mg metylfenidat 3 ggr/dag	54 mg en gång/dag
20 mg metylfenidat 3 ggr/dag	72 mg en gång/dag

Om ingen förbättring noteras efter lämpliga dosjusteringar, under en period av en månad, bör läkemedlet sättas ut.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

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

Dosminskning och utsättning

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

Särskilda populationer

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp. Concerta har inte studerats hos patienter med ADHD äldre än 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Metylfenidat har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Metylfenidat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Barn under 6 år

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

Administreringssätt

Concerta tas oralt en gång om dagen på morgonen.

Concerta kan tas oberoende av måltid (se avsnitt 5.2)

Concerta skall sväljas hela tillsammans med vätska och får inte tuggas, delas eller krossas (se avsnitt 4.4).

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 hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyreoidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och channelopathy (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler)

- Existerande cerebrovasculära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbingar inklusive vaskulit eller stroke

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 symtom. När behandling av barn övervägs måste svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom bedömas 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. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Hos barn och ungdomar avslutas metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten. 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 (hos 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 i denna åldersgrupp. Concerta har inte studerats hos patienter med ADHD äldre än 65 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 arrytm) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvaro av hjärtsjukdom. Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom. Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under metylfenidatbehandling ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning av specialist.

Analys 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. Ökningar i diastoliska och systoliska blodtrycksvärden

observerades även i kliniska studier på vuxna patienter med ADHD. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är inte känd. Risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa kliniska studier, speciellt då behandling under barnålder eller ungdomsålder fortsätts i vuxen ålder.

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.

Behandlingen med metylfenidat ska avbrytas hos patienter som vid upprepade mätningar haft takykardi, arytmier eller ökat systoliskt blodtryck (> 95 percentilen) och remiss till en kardiolog ska övervägas.

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

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem

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

Vuxna

Plötslig död, stroke och hjärtinfarkt har rapporterats hos vuxna som tar stimulerande läkemedel vid vanliga doser för ADHD. Även om rollen av stimulantia i dessa fall hos vuxna är okänd, har vuxna en större sannolikhet än barn att ha allvarliga kardiella strukturavvikelse, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmavvikelse, kranskärlssjukdom eller andra allvarliga hjärtproblem. Vuxna med sådana avvikelse bör i allmänhet inte heller behandlas med stimulerande läkemedel.

Felanvändning och kardiovaskulära händelser

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

Cerebrovaskulära rubbningar

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

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

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

Psykiska störningar

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Innan behandling med metylfenidat påbörjas ska patienten undersökas avseende psykiska störningar och uppgifter om familjär förekomst av psykiska störningar ska samlas in (se avsnitt 4.2). Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nytta 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 lämplig.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Aggression har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt 4.8). 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 beteendeförändringar och vara uppmärksam på att upp- eller nedtitring av dosen kan vara lämplig. Utsättande av behandlingen 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 metylfenidatbehandling 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 hos patienten 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

Ångest, agitation och spänningar har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt 4.8). Metylfenidat förknippas även med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänningar. Ångest har lett till utsättning av metylfenidat hos vissa patienter. 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 samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av självmord, bipolär sjukdom och depression. **Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas med avseende på symtom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.**

Tillväxt

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

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

Tillväxten ska kontrolleras under behandling med metylfenidat; 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. Hos vuxna ska vikten kontrolleras regelbundet.

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.

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.

Användning med serotonerga läkemedel

Serotonergt syndrom har rapporterats efter samtidig administrering av metylfenidat med serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är berättigad är det

viktigt att genast känna igen symtomen på serotonergt syndrom. Dessa symtom kan omfatta mentala förändringar (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet), och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Vid misstanke om serotonergt syndrom måste behandlingen med metylfenidat avbrytas så snart som möjligt.

Missbruk, felanvändning och olovligt bruk

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på risk för olovligt bruk, 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 olagligt bruk.

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 iakttas 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.

Hjälpämnen i Concerta

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och är näst intill ”natriumfritt”.

Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidatinnehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration.

Undersökningar

Detta läkemedel innehåller metylfenidat vilket kan inducera ett falskt positivt laboratorievärde för amfetamin, speciellt med immunanalystest. Idrottare måste vara medvetna om att detta läkemedel kan ge ett positivt utslag vid provtagning inom ramen för antidopingkontroll.

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).

Potentiell gastrointestinal obstruktion

Eftersom Concerta-tabletten inte är deformerbar och inte märkbart ändrar form i magtarmkanalen, ska den under normala omständigheter inte administreras till patienter med existerande förträngning i magtarmkanalen (patologisk eller iatrogen) eller till patienter med dysfagi eller tydlig svårighet att svälja tabletter. Obstruktiva symtom har rapporterats i sällsynta fall hos patienter med kända förträngningar i förbindelse med intag av läkemedel i icke deformerbara depot-formuleringar.

På grund av depot-formuleringen av tabletten ska Concerta endast användas av patienter som kan svälja tabletten hel. Patienterna ska informeras om att Concerta måste sväljas hel med hjälp av vätska. Tabletten får inte tuggas, delas eller krossas. Läkemedlet är inneslutet i ett icke absorberbart skal konstruerat för att frisätta substansen med kontrollerad hastighet. Tablett skalet elimineras från kroppen. Patienterna ska inte bry sig om ifall de ibland ser något som liknar en tablett avföringen.

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 iakttas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster.

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel mot hypertoni

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

Blodtryckshöjande läkemedel

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

På grund av risken för hypertonisk kris är metylfenidat kontraindicerat hos patienter som behandlas med 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. *In-vitro* data tyder på att alkoholkoncentrationer över 10 % ökar den kumulativa frisättningen av metylfenidat från Concerta-tabletter. Den kliniska betydelsen av detta för exponeringen av metylfenidat efter oralt intag av Concerta i kombination med alkohol är okänd. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

Serotonerga läkemedel

Det har förekommit rapporter om serotonergt syndrom efter samtidig administrering av metylfenidat med serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är berättigad är det viktigt att genast känna igen symtomen på serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4). Vid misstanke om serotonergt syndrom måste behandlingen med metylfenidat avbrytas så snart som möjligt.

Halogenerade anestesimedel

Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtryck och puls 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 metylfenidat och klonidin. Säkerheten vid långtidsbehandling av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

Dopaminerga läkemedel

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

Metylfenidat utsöndras i bröstmjolk. Enligt rapporter baserade på prover från fem mödrars bröstmjolk, resulterade metylfenidatkoncentrationen i bröstmjolk i doser hos spädbarnen på 0,16 % till 0,7 % av den viktjusterade dosen hos modern, och ett förhållande mellan bröstmjolk och moderns plasma på mellan 1,1 och 2,7.

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

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

Fertilitet

Det finns inga data på människa angående effekten av metylfenidat på fertilitet. Inga relevanta effekter har observerats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Det kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör varnas för dessa eventuella effekter och, om de påverkas, rådas att undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier på barn, ungdomar och vuxna och i spontanrapporter efter godkännandet för försäljning av Concerta samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Concerta och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Klassifi- cering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit, övre luftvägsinfekti on [#] , bihåleinflamma tion [#]				
Blodet och lymfsystemet					Anemi [†] , leukopeni [†] , trombocytopeni, trombocyto- penisk purpura	Pancytopeni
Immun- systemet			Överkänslighets reaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsfullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus och utslag			
Metabolism och nutrition*		Anorexi, minskad aptit [†] , måttligt reducerad viktuppgång och längdtill- växt under långvarig användning hos barn*				

Psykiska störningar*	Sömlöshet, nervositet	Affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest*†, depression*#, irritabilitet, onormalt beteende, humörsvängningar, tics*, initial sömlöshet#, nedstämdhet#, minskad libido#, spänning#, bruxism^, panikattack#	Psykotiska tillstånd*, hörsel-, syn- och känselhallucination*, ilska, självmordstankar*, humörförändring, rastlöshet†, gråtmildhet, förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, logorré, spänd vaksamhet, sömnstörningar	Mani*†, desorientering, libidostörningar, förvirringstillstånd†	Självords-försök (inklusive fullbordat självmord)*†, övergående depressiv sinnesstämning*, onormala tankar, apati†, repetitiva beteenden, överfokusering	Vanföreställningar*†, tankestörningar*, fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens, parestesi#, spänningshuvudvärk#	Sedation, tremor†, letargi#		Konvulsion, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallsymtom, malignt neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar.)	Cerebrovaskulära störningar*† (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän†, stamning.
Ögon		Ackommodationsstörning#	Dimsyn†, torra ögon#	Svårigheter att ackommodera, försämrad syn, diplopi		Mydriasis
Öron och balansorgan		Vertigo#				
Hjärtat *		Arrytmi, takykardi, hjärtklappning	Bröstmärta	Angina pectoris	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier†, extrasystolier†
Blodkärl *		Hypertoni	Värmevallningar#		Cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla†, Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné†			Epistaxis

Magtarmkanalen		Övre buksmärta, diarré, illamående [†] , bukbesvär, kräkningar, muntorrhet [†] , dyspepsi [#]	Förstoppning [†]			
Lever och gallvägar		Ökning av alaninaminotransferas [#]	Ökning av leverenzym		Onormal leverfunktion inklusive akut leversvikt och leverkoma, ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet [†]	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, klåda, utslag, urtikaria, hyperhidros [†]	Angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelspänning [#] , muskelspasm [#]	Myalgi [†] , muskelryckningar		Muskelkramp	Trismus [^]
Njurar och urinvägar			Hematuri, pollakisuri			Inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektildysfunktion [#]		Gynekomasti		Priapism*, kraftig och förlängd erektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Pyrexia, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn*, trötthet [†] , irritabilitet [#] , nervositet [#] , asteni [#] , törst [#]	Bröstmärta		Plötslig kardiell död*	Obehagskänsla i bröstet [†] , hyperpyrexia
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning*	Blåsljud på hjärtat*		Minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

* Se avsnitt 4.4

Frekvens bestämd från kliniska provningar med vuxna och inte på data från provningar med barn. Kan också vara relevant för barn och ungdomar.

† Biverkning från kliniska provningar på vuxna patienter som rapporterades i en högre frekvens än hos barn och ungdomar.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat från depotberedningar med förlängd verkan 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, hyperpyrexia, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, hypertoni, mydriasis och torra slemhinnor.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat.

Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

Patienten måste skyddas från att skada sig själv och från externa stimuli som kan förvärra den redan befintliga överstimuleringen. Effekten av aktivt kol har inte fastställts.

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 metylfenidat har inte fastställts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: centralt verkande sympatometika, ATC-kod: N06BA04

Verkningsmekanism

Metylfenidathydroklorid är ett mildt centralstimulerande medel. Den terapeutiska verkningsmekanismen vid ADHD är inte känd. Metylfenidat tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Metylfenidat är en racemisk blandning bestående av d- och l-isomererna. D-isomeren är mer farmakologiskt aktiv än l-isomeren.

Klinisk effekt och säkerhet

Barn

I de kliniska studier som ligger till grund för registreringen, utvärderades Concerta hos 321 pediatrika patienter som tidigare behandlats med preparat innehållande metylfenidat med omedelbar frisättning och hos 95 pediatrika patienter vilka inte tidigare behandlats med preparat innehållande metylfenidat med omedelbar frisättning.

Kliniska studier på pediatrika patienter visade att effekterna av Concerta kvarstod upp till 12 timmar efter dosering, när medlet togs en gång om dagen på morgonen.

Vuxna

Korttidseffekt har visats för Concerta i doserna 18 till 72 mg/dag. Ettusenfemhundraötjugotre (1 523) vuxna i åldrarna 18 till 65 år med ADHD utvärderades i fem dubbelblinda, placebokontrollerade studier med studielängder på 5-13 veckor. Concerta utvärderades i 2 studier med fast dosering och i 3 studier med flexibel dosering där svårighetsgraden av ADHD-symtom hos vuxna bedömdes med instrument baserade på DSM-IV. I två studier med fast dosering visade *Conners' Adult ADHD Rating Scales* (CAARS) att den totala poängen för ADHD-symtom minskade, vilket indikerade en förbättring i svårighetsgraden av ADHD-symtom från behandlingsstart till dubbelblint studieslut. I en studie med fast dosering visade alla dosnivåer av Concerta en kliniskt signifikant förbättrad symtomkontroll ($p < 0,05$ för alla dosnivåer) jämfört med placebo, mätt som en minskning av totala poängen på CAARS-skalan. I den andra studien med fast dosering visade Concerta 72 mg/dag, men inte Concerta 54 mg/dag, statistisk signifikans över placebo i reduktion av CAARS totalpoäng för ADHD-symtom, från behandlingsstart till dubbelblint studieslut bland vuxna patienter med ADHD (p -värde 0,0024).

I två studier med flexibel dosering var LS-medelskillnaden i totalpoäng på *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale* (AISRS), från studiens start till slut, statistiskt signifikant (studie 1: $p = 0,012$; studie 2: $p < 0,001$) för den slutliga Concerta-dosen jämfört med placebo (studie 1: -10,6 för Concerta jämfört med -6,8 för placebo; studie 2: -16,9 för Concerta jämfört med -12,0 för placebo). I den tredje studien med flexibel dosering (studie 3), visade Concerta kliniskt signifikant förbättrad symtomkontroll jämfört med placebo ($p < 0,0001$), mätt som minskning av den totala poängen på CAARS-skalan. LS-medelskillnaden från studiens start till sista besöket (vecka 8) i totalpoäng för ADHD-symtom på CAARS-O:SV var -10,9 i Concerta-gruppen och -6,9 i placebogruppen (baserat på ITT-populationen).

I studie 2 med flexibel dosering, var storleken på förbättringen i totalpoäng på AISRS, statistiskt signifikant större i Concerta-gruppen jämfört med placebo-gruppen ($p = 0,0037$). LS-medelskillnaden (95 % konfidensintervall) jämfört med placebo var -5,3 (-8,9; -1,7). I studie 3 med flexibel dosering var storleken på förbättringen i poäng på CAARS-O:SV statistiskt signifikant större i Concerta-gruppen än i placebo-gruppen ($p = 0,0063$). LS-medelskillnaden (95 % konfidensintervall) jämfört med placebo var -3,9 (-6,6; -1,1).

Vuxna behandlade med Concerta i fyra öppna långtidsstudier under 6 till 12 månader visade förbättring i alla utvärderade effektmått, vilket indikerade en stabil effekt på minskningen av ADHD-symtom över tid. I en öppen studie, genomförd i lokalsamhället, visade behandling med Concerta i upp till 9 månader en förbättring från studiestart i medelpoängen för skattad global effekt för både patienter och prövare. I en andra studie, i vilken vuxna med ADHD fick Concerta i upp till ett år med en genomsnittlig slutlig dosering på 67,4 mg/dag, visades en kliniskt meningsfull förbättring från studiens start i AISRS totalpoäng, med en genomsnittlig ändring på -18,7 vid sista besöket. I en tredje långtidsstudie på 48 veckor, i vilken vuxna med ADHD fick Concerta med en genomsnittlig slutlig dosering på 46,6 mg/dag, visades en förändring i genomsnittlig DSM-IV CAARS totalpoäng för ADHD-symtom på -17,2 från studiens start till slut. I den fjärde studien utvärderades Concerta i en 52 veckor lång öppen studie, där deltagarna tidigare hade genomfört en placebokontrollerad korttidsstudie samt en öppen

förlängningsstudie under kort tid. Vuxna med ADHD, behandlade med Concerta med en genomsnittlig slutlig dosering på 53,8 mg/dag, visade en stabil effekt över tid i minskningen av ADHD-symtom. Av prövare bedömda symtom på CAARS-skalan förbättrades genom hela den öppna fasen och var lägre vid studiens slut (genomsnittlig reduktion från studiestart var 1,9).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Metylfenidat absorberas snabbt. Efter peroral administrering av Concerta till vuxna löses ytterhöljet upp och ger en första koncentrationstopp av aktiv substans efter 1 till 2 timmar. Metylfenidatinnehållet i de två inre läkemedelsdepåerna frisätts gradvis under de närmaste timmarna. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter 6 till 8 timmar, varefter plasmanivåerna av metylfenidat successivt sjunker. Concerta tas en gång om dagen och minimerar de fluktuationer mellan topp- och bottenkoncentrationer som uppträder med metylfenidat med omedelbar frisättning som tas tre gånger om dagen. Absorptionsgraden för Concerta, som tas en gång om dagen, är i allmänhet jämförbar med konventionella beredningar med omedelbar frisättning.

Efter administrering av Concerta 18 mg en gång om dagen till 36 vuxna erhöles följande medelvärden för farmakokinetiska parametrar: C_{\max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{\max} $6,8 \pm 1,8$ (tim), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng*tim/ml), och $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (tim).

Inga skillnader i farmakokinetiska egenskaper hos Concerta noterades efter en engångsdos respektive upprepad dosering en gång per dag, vilket tyder på att ingen signifikant ackumulering av aktiv substans äger rum. AUC och $t_{1/2}$ efter upprepad dosering en gång per dag liknar de värden som erhålls efter en första dos av Concerta 18 mg.

Efter administrering av Concerta i engångsdoser om 18 till 72 mg/dag till vuxna, var C_{\max} och AUC_{inf} för metylfenidat proportionella mot dosen.

Distribution

Plasmakoncentrationerna av metylfenidat hos vuxna sjunker biexponentiellt efter peroral administrering. Metylfenidats halveringstid hos vuxna efter peroral administrering av Concerta var cirka 3,5 timmar. Proteinbindningsgraden av metylfenidat och dess metaboliter är cirka 15 %. Distributionsvolymen för metylfenidat är cirka 13 liter/kg.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylfenidat huvudsakligen via de-esterifiering till alfa-fenyl-piperidinättiksyra (PPA, cirka 50 gånger nivån för oförändrad substans) som har föga eller ingen farmakologisk aktivitet. Metabolismen hos vuxna av Concerta en gång/dag, uppmätt som metabolisering till PPA, liknar den som noterats för metylfenidat tre ggr/dag. Metabolismen vid enstaka eller upprepad dosering en gång/dag är likartad.

Eliminering

Halveringstiden för metylfenidat hos vuxna, efter administrering av Concerta, är cirka 3,5 timmar. Efter oral administrering utsöndras cirka 90 % i urinen och 1 till 3 % i faeces som metaboliter inom 48 till 96 timmar. Små kvantiteter av oförändrad metylfenidat återfinns i urinen (mindre än 1 %). Den huvudsakliga renala metaboliten är PPA (60-90 %).

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat till människa, återfanns cirka 90 % av

radioaktiviteten i urinen. Den metabolit som framförallt återfanns i urinen var PPA som stod för cirka 80 % av dosen.

Effekt av födointag

Inga skillnader avseende farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper hos Concerta noterades när medlet gavs efter en fettrik frukost eller på fastande mage.

Särskilda populationer

Kön

Hos friska vuxna var medelvärden för dosjusterad AUC_{inf} för Concerta 36,7 ng*tim/ml hos män och 37,1 ng*tim/ml hos kvinnor. Inga skillnader mellan de båda grupperna noterades.

Etnisk bakgrund

Hos friska vuxna som fick Concerta var värdena för dosjusterad AUC_{inf} likartade och oberoende av etnisk tillhörighet. Underlaget kan dock ha varit för litet för att påvisa etniska variationer med avseende på farmakokinetiska egenskaper.

Ålder

Farmakokinetiska egenskaper hos Concerta har inte studerats på barn under 6 år. Hos barn 7-12 år har följande farmakokinetik-data uppmätts för Concerta efter 18, 36 och 54 mg (medelvärde±standardavvikelsen):

C_{max} 6,0±1,3, 11,3±2,6 respektive 15,0±3,8 ng/ml,

T_{max} 9,4±0,02, 8,1±1,1 respektive 9,1±2,5 timmar,

$AUC_{(0-11,5)}$ 50,4±7,8, 87,7±18,2 respektive 121,5±37,3 ng*tim/ml.

Njurinsufficiens

Erfarenhet av behandling av patienter med njurinsufficiens med Concerta saknas. Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat till människa, noterades omfattande metabolism av metylfenidat och cirka 80 % av radioaktiviteten utsöndrades via urinen i form av PPA. Eftersom renal clearance inte är en viktig clearanceväg för metylfenidat, antas njurinsufficiens ha liten påverkan på de farmakokinetiska egenskaperna hos Concerta.

Leverinsufficiens

Erfarenhet av behandling av patienter med leverinsufficiens med Concerta saknas.

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

Concerta 18 mg depottabl.:

Butylhydroxitoluen (E321)
Cellulosaacetat
Hypromellos (E464)
Koncentrerad fosforsyra
Poloxamer 188
Polyetenoxid 200K och 7000K
Povidon K29-32
Natriumklorid
Stearinsyra
Bärnstenssyra
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172).

Filmdragering

Gul järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Stearinsyra
Titandioxid (E171)
Triacetin.

Ytbehandling

Karnaubavax
Hypromellos (E464)
Makrogol 400.

Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol.

Concerta 27 mg depottabl.:

Butylhydroxitoluen (E321)
Cellulosaacetat
Hypromellos (E464)
Koncentrerad fosforsyra
Poloxamer 188
Polyetenoxid 200K och 7000K
Povidon K29-32
Natriumklorid
Stearinsyra
Bärnstenssyra
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172).

Filmdragering

Svart järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin.

Ytbehandling

Karnaubavax
Hypromellos (E464)
Makrogol 400.

Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol.

Concerta 36 mg depottabl.:

Butylhydroxitoluen (E321)
Cellulosaacetat
Hypromellos (E464)
Koncentrerad fosforsyra
Poloxamer 188
Polyetenoxid 200K och 7000K
Povidon K29-32
Natriumklorid
Stearinsyra
Bärnstenssyra
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172).

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin.

Ytbehandling

Karnaubavax
Hypromellos (E464)
Makrogol 400.

Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol.

Concerta 54 mg depottabl.:

Butylhydroxitoluen (E321)
Cellulosaacetat
Hypromellos (E464)

Koncentrerad fosforsyra
Poloxamer 188
Polyetenoxid 200K och 7000K
Povidon K29-32
Natriumklorid
Stearinsyra
Bärnstenssyra
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172).

Filmdragering

Gul och röd järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin.

Ytbehandling

Karnaubavax
Hypromellos (E464)
Makrogol 400.

Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Concerta 18 mg, 36 mg, 54 mg depottabletter: 3 år.
Concerta 27 mg depottabletter: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Concerta 18 mg, 36 mg, 54 mg depottabletter: Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

Concerta 27 mg depottabletter: Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnsäker tillslutning av polypropen samt en eller två påsar torkmedel av silikagel.

28 eller 30 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy
PB 15
02621 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Concerta 18 mg depottabl.: 17408
Concerta 27 mg depottabl.: 24631
Concerta 36 mg depottabl.: 17409
Concerta 54 mg depottabl.: 17410

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
Concerta 18 mg depottabl.: 5.12.2002
Concerta 27 mg depottabl.: 24.6.2008
Concerta 36 mg depottabl.: 5.12.2002
Concerta 54 mg depottabl.: 5.12.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 18.2.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.9.2022