

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Affenid 10 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Affenid 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Affenid 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Affenid 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Affenid 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Affenid 10 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
En kapsel innehåller 10 mg metylfenidathydroklorid motsvarande 8,65 mg metylfenidat.

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

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

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

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel med 10 mg innehåller 59,7 mg sackaros.
Varje kapsel med 20 mg innehåller 119,5 mg sackaros.
Varje kapsel med 30 mg innehåller 179,2 mg sackaros.
Varje kapsel med 40 mg innehåller 238,9 mg sackaros.
Varje kapsel med 60 mg innehåller 358,4 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel med modifierad frisättning

Affenid 10 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Hård gelatinkapsel (storlek 2) med en mörkgul, ogenomskinlig, kapselöverdel präglad "RUB" med röd bläck och en vit, ogenomskinlig, kapselunderdel präglad "M10" med röd bläck. Kapseln är fylld med vita till vitaktiga pellets. Kapsellängd: 18 mm

Affenid 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Hård gelatinkapsel (storlek 2) med en vit, ogenomskinlig, kapselöverdel präglad "RUB" med röd bläck, och en vit, ogenomskinlig, kapselunderdel präglad "M20" med röd bläck. Kapseln är fylld med vita till vitaktiga pellets. Kapsellängd: 18 mm

Affenid 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Hård gelatinkapsel (storlek 2) med en elfenbensfärgad, ogenomskinlig, kapselöverdel präglad "RUB" med röd bläck, och en elfenbensfärgad kapselunderdel präglad "M30" med röd bläck. Kapseln är fylld med vita till vitaktiga pellets. Kapsellängd: 18 mm.

Affenid 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Hård gelatinkapsel (storlek 1) med en mörkgul, ogenomskinlig, kapselöverdel präglad "RUB" med röd bläck, och en mörkgul kapselunderdel präglad "M40" med röd bläck. Kapseln är fylld med vita till vitaktiga pellets. Kapsellängd: 20 mm.

Affenid 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Hård gelatinkapsel (storlek 0) med en mörkgul, ogenomskinlig, kapselöverdel präglad "RUB" med röd bläck, och en elfenbensfärgad kapselunderdel präglad "M60" med röd bläck. Kapseln är fylld med vita till vitaktiga pellets. Kapsellängd: 22 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

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

Behandlingen måste inledas och övervakas av en läkare som specialiserat sig på behandling av ADHD såsom en specialiserad barnläkare, barn och ungdoms psykiatriker eller en psykiatriker.

Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos barn

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

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

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärdsåväl 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 metylfenidatska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt forskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos vuxna

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

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Vuxna med ADHD har symtommönster som karaktäriseras av rastlöshet, otålighet och ouppmärksamhet. Symtom som hyperaktivitet tenderar att minska med ökande ålder, vilket troligen beror på anpassning, neuronal utveckling och självmedicinering.

Ouppmärksamhetssymtom är mer framträdande och har större inverkan på vuxna med ADHD. Diagnos av vuxna ska omfatta en strukturerad patientintervju för att fastställa aktuella symtom. Förekomst av ADHD i barndomen är ett krav och ska fastställas retrospektivt (enligt patientens journal och om inte tillgänglig genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). Tredjepartsbekräftelse är önskvärt och Affenid bör inte initieras när verifieringen av ADHD-symtom i barndomen är osäker. Diagnos ska inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom. Beslutet att använda stimulantia till vuxna måste grundas på en mycket noggrann bedömning och diagnosen ska omfatta måttlig till svår funktionsnedsättning i åtminstone två olika situationer (t.ex. sociala, akademiska och/eller arbetsrelaterade situationer) som påverkar flera aspekter av individens liv.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Undersökningar före behandling:

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

Fortgående monitorering:

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

- Blodtryck och puls ska journalföras vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad
- Längd, vikt och aptit ska journalföras hos barn 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 varjedosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök

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

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Vuxentitrering kan initieras med 20 mg.

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

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

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om symtomen förvärras eller biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen utsättas om nödvändigt.

Dosering bör titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar. Behandling som uppnår tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör användas. Metylfenidat med modifierad frisättning bör inte tas alltför sent på morgonen eftersom det kan orsaka sömnstörningar.

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

Barn (6 års ålder och över)

Affenid tas en gång om dagen på morgonen.

Den rekommenderade inledningsdosen av Affenid är 20 mg. När klinikern anser att en lägre dos är lämplig kan patienten påbörja behandlingen med 10 mg alternativt rekommenderas att börja med vanlig kortverkande tablett metylfenidat 10 mg och successivt höja enligt rekommendationer för den beredningen. Maximal daglig dos av metylfenidat är 60 mg.

Om effekten av läkemedlet avtar för tidigt på eftermiddagen eller kvällen kan beteendestörningar och/eller insomningssvårigheter inträffa. En låg kvälldos av kortverkande metylfenidat kan avhjälpa detta problem. Det kan också övervägas om adekvat symtomkontroll kan uppnås med dosering av kortverkande metylfenidat 2 gånger dagligen i dessa fall.

För- och nackdelar med en låg kvälldos av kortverkande metylfenidat bör övervägas avseende insomningssvårigheter. Behandling bör inte fortsätta med långverkande metylfenidat om en extra kvälldos av kortverkande metylfenidat är nödvändig, om det inte redan är känt att motsvarande extra dos också var nödvändig för en konventionell kortverkande behandling tagen vid frukost/lunch.

Vuxna

Affenid kapslar tas en gång dagligen, vanligtvis på morgonen.

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

Patienter som är nyinsatta på metylfenidat (se avsnitt 5.1):

Den rekommenderade inledningsdosen av Affenid hos patienter som för närvarande inte behandlas med metylfenidat är 20 mg dagligen. För vuxna kan dosen av Affenid justeras med 20 mg intervall från vecka till vecka. För lägre doser eller mindre dosjusteringar kan andra styrkor av Affenid eller andra läkemedel som innehåller metylfenidat användas.

Patienter som övergår från behandling med Affenid under ungdomen till vuxen ålder:

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

Periodisk bedömning av ADHD behandlingen

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

Övergång till behandling med Affenid

Affenid givet som en engångsdos ger jämförbar AUC (area under curve) för metylfenidat jämfört med samma dos kortverkande metylfenidat givet 2 gånger dagligen.

Rekommenderad dos av Affenid ska överensstämma med den totala dagliga dosen av kortverkande tabletter och ska inte överskrida 60 mg för barn eller 80 mg för vuxna. Den rekommenderade dosen av Affenid för patienter som övergått från en formulering med omedelbar frisättning eller en formulering med modifierad frisättning till Affenid är som följer:

Tabell 1

Tidigare dos av metylfenidat	Rekommenderad dos av Affenid
5 mg metylfenidat två gånger dagligen	10 mg metylfenidat med modifierad frisättning en gång dagligen
10 mg metylfenidat två gånger dagligen	20 mg metylfenidat med modifierad frisättning en gång dagligen
15 mg metylfenidat två gånger dagligen	30 mg metylfenidat med modifierad frisättning en gång dagligen
20 mg metylfenidat två gånger dagligen	40 mg metylfenidat med modifierad frisättning en gång dagligen
30 mg metylfenidat två gånger dagligen	60 mg metylfenidat med modifierad frisättning en gång dagligen

För annan behandling med metylfenidat ska startdosen väljas baserat på klinisk bedömning. Affenid för behandling av ADHD hos barn kan justeras med 10 mg en gång i veckan.

Maximal daglig dos av metylfenidat är 60 mg för behandling av ADHD hos barn och 80 mg för behandling av ADHD hos vuxna.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

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

Dosminskning och utsättning

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp. Formulering med modifierad frisättning har inte studerats vid ADHD hos patienter äldre än 60 år.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Barn under 6 år

Affenid kapslar ska inte ges till barn under 6 år. Säkerhet och effekt av Affenid hos denna åldersgrupp har inte fastställts.

Administreringssätt

Affenid skall sväljas.

Affenid kan tas med eller utan föda. Kapslarna sväljs vanligen hela, alternativt kan kapselinnehållet strös ut över en mindre mängd föda. Kapselinnehållet får inte krossas, tuggas eller delas upp på flera behandlingstillfällen.

Administrering genom att strö kapselinnehållet över mat

För att underlätta intaget kan kapseln med modifierad frisättning öppnas försiktigt och kornen kan strös över mjuk mat (t.ex. äppelmos). Maten som blandas med kapselinnehållet får inte vara varm eftersom det kan påverka beredningsformens specifika egenskaper. Blandningen av mat och läkemedel ska omedelbart intas i sin helhet och får inte sparas. Korn som strös över mat (t.ex. äppelmos) ska inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metylfenidat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med monoaminoxidas (MAO)-hämmare, samt inom minst 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyroidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning.
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och channelopathy (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler).
- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskuliteller stroke.

4.4 Varningar och försiktighet

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.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt hos barn och ungdomar i kontrollerade studier. Långtidssäkerhet för metylfenidat har inte utvärderats systematiskt hos vuxna i kontrollerade studier.

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

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

läkemedlet sätts ut antingentillfälligt eller permanent.

Användning hos äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt för Affenid har inte fastställts vid ADHD hos patienter äldre än 60 år.

Barn under 6 år

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

Kardiovaskulär status

För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign arrytmi) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvaro av hjärtsjukdom.

Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom.

Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under metylfenidatbehandling ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning av specialist.

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen upplever förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck observerades även i data från kliniska studier på vuxna patienter med ADHD. Dessa förändringar var dock mindre jämfört med de skillnader som observerats för barn och ungdomar (ca 2-3 mmHg jämfört med kontrollgruppen). Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är inte känd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier.

Försiktighet är indicerat vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens. Se avsnitt 4.3 för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerade. Se avsnitt 5.1 under rubriken "ADHD hos vuxna".

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

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

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem

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

Felanvändning och kardiovaskulära händelser

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

Cerebrovaskulära rubbningar

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

Cerebral vaskulit verkar vara en mycket sällsynt idiosynkratisk reaktion på exponering för

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

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

Psykiska störningar

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

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

Förvärrande av existerande psykotiska eller maniska symtom

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

Uppträdande av nya psykotiska eller maniska symtom

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

Aggressivt eller fientligt beteende

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

Själv mordstendens

Patienter som utvecklar själv mordstankar eller själv mordsbeteende under behandling av ADHD bör omedelbart bedömas av sin läkare. Förvärrande av en underliggande psykisk åkomma samt ett möjligt saksamband 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 förvärrande av motoriska och verbala tics. Förvärrande av Tourettes syndrom har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom hos patienter bör föregå användning av metylfenidat. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärrande av tics under behandlingen med metylfenidat. **Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Ångest, agitation eller spänningar

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

eller vid varje besök.

Bipolära sjukdomar

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av metylfenidat för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom (inklusive obehandlad bipolär sjukdom typ I eller andra bipolära sjukdomar) på grund av möjligt påskyndande av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med metylfenidat bör patienter med 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 och viktninskning

Måttligt nedsatt viktökning och fördröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat. Viktninskning har rapporterats vid behandling av vuxna med metylfenidat (Se avsnitt 4.8). Effekterna av metylfenidat på slutlig längd och vikt är ännu okända och studeras för närvarande.

Längd (hos barn), vikt, och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.

För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas. Hos vuxna patienter ska vikten kontrolleras regelbundet.

Epileptiska anfall

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

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

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

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

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

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trostssyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska alla tas 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.

Ökat intraokulärt tryck och glaukom

Det har förekommit rapporter om ökat intraokulärt tryck (IOP) och glaukom (inklusive öppenvinkelglaukom och trångvinkelglaukom) i samband med behandling med metylfenidat (se avsnitt 4.8). Patienter ska uppmanas att kontakta läkare om de upplever symptom som tyder på ökat intraokulärt tryck och glaukom. En ögonläkare ska konsulteras och utsättning av metylfenidat övervägas om det intraokulära trycket ökar (se avsnitt 4.3). Oftalmologisk övervakning av patienter som tidigare haft ökat intraokulärt rekommenderas.

Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration. För behandling av ADHD hos vuxna ska endast beredningsformen långverkande Affenid kapslar användas.

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.

Priapism

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

Undersökningar

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

Hjälpämnen:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet 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 kumarin-antikoagulantia, 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 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, inklusiv metylfenidat. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

Vid mycket höga alkoholkoncentrationer kan den kinetiska profilen ändras i riktning mot att efterliknatabletter med snabb frisättning.

Anestesimedel

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

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

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

Dopaminerga läkemedel

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

Antacider

Samtidig användning av antacider förväntas leda till en signifikant lägre absorption av metylfenidat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsigheit och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn (se avsnitt 4.8). Det kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör varnas för dessa eventuella effekter och, om de påverkas, rådas att undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$,

$< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$,

$< 1/1000$) Mycket sällsynta

($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit	Gastroenterit			
Blodet och lymfsystemet					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsfullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd,			

			urtikaria, pruritus ¹ och utslag ¹			
Metabolism och nutrition¹	Minskad aptit ²	Anorexi, måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt under långvarig användning hos barn ¹ , viktninskning hos vuxna ²				
Psykiska störningar¹	Sömn- löshet, nervositet	Anorexi, affekt- labilitet, aggression ¹ , agitation ¹ , ångest ¹ , depression ¹ , irritabilitet, onormalt beteende, rastlöshet ² , sömnstör- ningar ² , nedsatt libido ³ , panikattack ³ , stress ³ , bruxism ⁴	Psykotiska tillstånd ¹ , hörsel-, syn- och känselfalluc ina- tioner ¹ , ilska, själv- mords- tankar ¹ , humör- förändring, humör- svängningar, gråtmildhet, tics ¹ , förvärrande av befintliga tics eller Tourettes syndrom ¹ , spänd vaksamhet, anspanning ³	Mani ¹ , desorien- tering, libido- störningar , tvångssyn drom (inklusive trikolloma ni och dermatillo mani)	Själv- mords- försök (inklusive fullbordat själv- mord) ¹ , övergående depressiv sinnes- stämning ¹ , onormala tankar, apati	Vanföreställ- ningar ¹ , tanke- störningar ¹ , förvirrings- tillstånd, fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning, logorré

Centrala och perifera nervsystemet	Huvud-värk	Tremor ² , yrsel, dyskinesi, psyko-motorisk hyper-aktivitet, somnolens	Sedation, akatisi ³		Konvulsio-ner, koreoa-tetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom, malignt neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar.)	Cerebrovas-kulära störningar ¹ (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebro- vaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal- anfall ¹ , migrän, stamning
Ögon			Diplopi, dimsyn, torra ögon (5)	Svårighet er attackommodera, mydriasis, synstörningar		Ökat intraokulärt tryck, glaukom
Hjärtat		Arrytmi, takykardi ² , hjärt- klappning	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärtstillstånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier
Blodkärl¹		Hypertoni, perifer kyla ²			Cerebral arterit och/eller ocklusion, Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, smärta i svalg/strupe, dyspné ²				Epistaxis
Magtarmkanalen	Illamående ² , muntorrhet ²	Buksmärta, diarré, magbesvär och kräkningar, dyspepsi ³ , tandvärk ³ (detta är	Förstoppning			

		biverkningar som framförallt uppträder i början av behandlingen och som kan lindras vid samtidigt intag av föda)				
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzym		Onormal leverfunktion inklusive leverkoma	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros ² , alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angio-neurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	Myalgi, muskelryckningar, muskelspänningar ³		Muskelkramper	Trismus ⁴
Njurar och urinvägar			Hematuri			Inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti		Erektildysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erektion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Pyrexia, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn ¹ , nervositetskänsla ³ , trötthet ² , törst ³	Bröstsmärta		Plötslig kardiell död ¹	Obehagskänsla i bröstet, hyperpyrexia
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning) ¹ , viktnedgång ¹	Blåsljud på hjärtat ¹ , ökning av leverenzym		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

¹ Se avsnitt 4.4

² Biverkningar från kliniska studier med vuxna patienter som rapporterats med en högre frekvens än hos barn och ungdomar.

³ Biverkningar från kliniska studier med vuxna patienter som inte rapporterats hos barn och ungdomar.

⁴ Baserat på frekvensen som beräknats i ADHD-studier på vuxna (inga fall har rapporterats i pediatrikstudier)

⁵ Frekvensen baseras på kliniska prövningar på vuxna och inte på data från prövningar på barn och

ungdomar; kan även vara relevant för barn och ungdomar

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Tecken och symtom

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

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat. Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykostimulantia, centralt verkande sympatometika

ATC-kod: N06BA04

Verkningsmekanism

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

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

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

Den indirekta sympatomimetiska effekten av metylfenidat hos människa kan orsaka högt blodtryck, hög hjärtfrekvens och nedsatt muskeltonus i luftvägarna, men dessa effekter är vanligtvis inte särskilt påtagliga. Den CNS-stimulerande effekten av metylfenidat kan observeras i form av till exempel förbättrad koncentrations-, prestations- och beslutsförmåga, psykofysisk aktivitet och undertryckande av trötthet och fysisk utmattning. I synnerhet felanvändning kan leda till felbedömningar av den egna prestationsgränsen, och till och med till en kollaps i de fysiologiska funktionerna och dödsfall vid 16 överdosering. Metylfenidat kan dämpa aptiten och vid höga doser leda till förhöjd kroppstemperatur. Vid höga doser eller långvarig användning kan även beteendestereotypier uppkomma.

ADHD hos vuxna

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

Grundstudien följdes av en 26 veckors öppen förlängningsstudie. Grundstudien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Totalt ingick 725 vuxna patienter (395 män och 330 kvinnor) med ADHD-diagnos enligt kriterierna i DSM-IV. Studien var designad att:

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

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

Klinisk effekt visades vid samtliga tre dosnivåer av metylfenidat vid användning av följande skalor:

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

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

		Metylfenidat 40 mg	Metylfenidat 60 mg	Metylfenidat 80 mg	Placebo
Förbättring av DSM-IV ADHD RS från baseline	N	160	155	156	161
	Medelvärde (LS)*	15,45	14,71	16,36	9,35

	p-värde****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Signifikansnivå	0,0167	0,0208	0,0313	
Förbättring av totala SDS poäng från baseline	N	151	146	148	152
	Medelvärde (LS)	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-värde****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Signifikansnivå ****	0,0167	0,0208	0,0313	

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

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

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

****p-värdet avser jämförelse mot placebo

Bibehållen effekt utvärderades genom att mäta procentandel av behandlingssvikt med långverkande Affenid kapslar jämfört med placebo vid slutet av en 6-månaders period med underhållsbehandling (se tabell 3). Efter att dosen av långverkande Affenid kapslar optimerats under period 2, fortsatte ca 79% av patienterna att upprätthålla sjukdomskontroll under 6 månader ($p < 0,0001$ jämfört med placebo) i period

3. En oddskvot på 0,3 tyder på att patienter som behandlats med placebo löpte en 3 gånger större risk för behandlingssvikt jämfört med långverkande Affenid kapslar.

Tabell 3 Procentandel av behandlingssvikt under period 3

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

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

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

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

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

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

Säkerhetsprofilen för metylfenidat förändrades inte med längre behandlingstider för vuxna ADHD patienter, enligt observationer från förlängningsstudien. Biverkningsprofilen som observerades hos patienterna i förlängningsstudien likande de som observerades i grundstudien. Inga oväntade allvarliga biverkningar observerades i denna förlängningsstudie och de flesta observerade biverkningarna var också förväntade.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Affenid är ett racemat vilket består av lika delar (1:1) av d-metylfenidat och l-metylfenidat.

Absorption

Efter oral administrering av metylfenidat (kapsel med modifierad frisättning, hård) till barn som diagnostiserats med ADHD och vuxna absorberas metylfenidat snabbt och ger en bimodal plasmakonzentrations-tidsprofil (dvs. två distinkta toppar separerade med ungefär 4 timmar). Den relativa biotillgängligheten för metylfenidat med modifierad frisättning som administreras en gång dagligen till barn och vuxna är jämförbar med absorptionen av samma dos av metylfenidat med omedelbar frisättning givet två gånger dagligen.

Fluktuationerna mellan topp- och bottenkoncentrationer av metylfenidat är mindre för metylfenidat med modifierad frisättning givet en gång dagligen jämfört med metylfenidat med omedelbar frisättning som ges två gånger per dag.

Effekt av födointag

Affenid kapsel med modifierad frisättning, hård kan administreras med eller utan mat. Inga skillnader i biotillgänglighet för metylfenidat med modifierad frisättning observerades vid intag i samband med en fettrik frukost eller vid samtidigt intag med äppelmos jämfört med intag på fastande mage. Det finns inga evidens för en dosdumpning vid närvaron eller frånvaron av mat.

För patienter som inte kan svälja den hårda kapseln med modifierad frisättning kan innehållet strös över mjuk mat (så som äppelmos) och administreras direkt (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

Metylfenidat metaboliseras snabbt och extensivt av karboxylasesteras CES1A1. Metylfenidat metaboliseras huvudsakligen till alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra (ritalinsyra). Maximala plasmakoncentrationer av alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra uppnås ungefär 2 timmar efter administrering och är 30-50 % högre än koncentrationerna av den oförändrade substansen. Halveringstiden för alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra är ungefär dubbelt så lång som metylfenidats halveringstid och genomsnittlig systemisk clearance är 0,17 l/h/kg. Det finns därför risk för ackumulering hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra har liten eller ingen farmakologisk aktivitet, spelar den en underordnad roll vid behandling. Bara små mängder hydroxilerade metaboliter (t.ex. hydroximetylfenidat och hydroxyic acid) kan detekteras.

Det tycks huvudsakligen vara ursprungsföreningen som står för den terapeutiska aktiviteten.

Eliminering

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

Det finns tydligen inga skillnader i farmakokinetiken för metylfenidat mellan barn med hyperkinetisk sjukdom/ADHD och friska vuxna försökspersoner. Data från patienter med normal njurfunktion visar att utsöndringen av oförändrat metylfenidat via njurarna med största sannolikhet inte minskas vid nedsatt njurfunktion. Dock kan utsöndringen av alfa-fenyl-2-piperidinättiksyra via njurarna reduceras.

5.3 Prekliniska

säkerhetsuppgifter

Metylfenidat anses vara potentiellt teratogent hos kaniner. Vid en dos på 200 mg/kg/dag observerades ryggmärgsbråck med deformiteter i bakbenen i två separata kullar. I mg/kg var denne dos ungefär 116 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen till människor (MRHD) på 60 mg till barn och ungdomar. Hos kaniner var exponeringen (AUC) av dl-metylfenidat vid 200 mg/kg/dag 5,1 gånger den extrapolerade MRHD vid administrering av 60 mg (hos barn och ungdomar). Exponering vid näst lägste dos vid vilken ryggmärgsbråck inte observerades uppgick till 0,72 gånger den extrapolerade MRHD hos barn och ungdomar. I andra studier med en hög dos på 300 mg/kg, som anses vara maternell toxisk, observerades inget fall av ryggmärgsbråck i 12 kullar med 92 levande foster. Vid 300 mg/kg var den systemiska exponeringen (AUC) 7,5 gånger högre än den extrapolerade maximala humana terapeutiska exponeringen hos barn och ungdomar.

Genotoxicitetsstudier tyder inte på någon särskild risk för människor.

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

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

Karcinogenicitet

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

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

Graviditet - embryo/foster-utveckling

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Ammoniummetakrylatsampolymer (typ B)

Metakrylsyra – metylmetakrylatsampolymer (1:1)

Povidone (K30)

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)

Talk

Trietylцитrat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid

(E171)

Dessutom i Affenid 10 mg hårda kapslar med modifierad frisättning, Affenid 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning, Affenid 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning och Affenid 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning: Gul järnoxid (E172).

Tryckbläck på kapselhöljet

Kaliumhydroxid

Propylenglykol (E 1520)

Röd järnoxid (E172)

Shellack

Ammoniak, koncentrerad

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddande, avdragbara blister (PCTFE/PVC//Al/PET) förpackade i kartonger.

Förpackningsstorlek:

10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 100 kapslar.

20 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100 kapslar.

30 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 100 kapslar.

40 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 100 kapslar.

60 mg: 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Prag 10
Tjeckien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 61708
20 mg: 61709
30 mg: 61710
40 mg: 61711
60 mg: 61712

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-12-20 / 2026-11-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-23