

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Methylphenidate Humantis 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Methylphenidate Humantis 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Methylphenidate Humantis 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Methylphenidate Humantis 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Methylphenidate Humantis 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Methylphenidate Humantis 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
Methylphenidate Humantis 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Methylphenidate Humantis 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 5 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 4,35 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 64–73 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

Methylphenidate Humantis 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 10 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 8,65 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 127–145 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

Methylphenidate Humantis 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 20 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 17,30 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 115–131 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

Methylphenidate Humantis 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 30 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 25,95 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 70–80 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

Methylphenidate Humantis 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 40 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 34,60 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 93–106 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

Methylphenidate Humantis 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 50 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 43,25 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 116–133 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

Methylphenidate Humantis 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 60 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 51,90 mg metylfenidat.
Hjälpämne med känd effekt: 139–159 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

Methylphenidate Humantis 5 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Vit ogenomskinlig kapselstomme/ vit ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Methylphenidate Humantis 10 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Vit ogenomskinlig kapselstomme/ lila ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Methylphenidate Humantis 20 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Lila ogenomskinlig kapselstomme/ lila ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Methylphenidate Humantis 30 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Ljusgrå ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (15,9 mm) innehållande vita och blå korn.

Methylphenidate Humantis 40 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Grå ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (18 mm) innehållande vita och blå korn.

Methylphenidate Humantis 50 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Violett ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (18 mm) innehållande vita och blå korn.

Methylphenidate Humantis 60 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Mörkviolett ogenomskinlig kapselstomme/ mörkviolett ogenomskinlig överdel (19,4 mm) innehållande vita och blå korn.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

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

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

Särskilda diagnostiska överväganden vid ADHD hos barn

Diagnos ska ställas enligt de gällande kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD-10 och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

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

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder

såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom karakteriserat 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 väsentligt, och psykosocialt ingripande är i allmänhet nödvändigt. Där enbart stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga måste beslutet att förskriva stimulantia grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgraden hos barnets symtom. Användning av metylfenidat ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt forskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

Särskilda diagnostiska överväganden vid ADHD hos vuxna

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Undersökningar före behandling

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

Fortgående uppföljning

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

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad.
- Längd (barn), vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Utveckling av nya eller försämring av existerande psykiatriska tillstånd ska följas upp vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje kontrollbesök.

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

Dostitrering

Allmänt:

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

Barn

Noggrann dositrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Detta uppnås vanligen genom att använda uppdelade doser av en beredning med omedelbar frisättning. Den rekommenderade startdosen är 5 mg en eller två gånger dagligen (t.ex. vid frukost och lunch). Om nödvändigt ökas sedan dosen med 5–10 mg per vecka beroende på tolerans och effekt. Methylphenidate Humantis 10 mg kapslar med modifierad frisättning en gång dagligen, kan användas istället för 5 mg 2 gånger dagligen av metylfenidat preparat med omedelbar frisättning, i de fall då läkaren anser att motsvarande dosering är lämplig att starta med, men administrering 2 gånger dagligen är opraktisk.

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

Patienter som för närvarande redan behandlas med metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning kan ställas om till motsvarande dygnsdoser i milligram av Methylphenidate Humantis kapslar med modifierad frisättning.

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

En liten dos (**5 mg**) av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning kan ges sent på dagen för att motverka detta problem. Vid dessa tillfällen kan man överväga om tillfredsställande kontroll av symtomen kan uppnås med en dosering av metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning 2 gånger dagligen. För och nackdelar med en liten eftermiddagsdos med omedelbart verkande metylfenidathydroklorid mot störningar vid insomnandet bör tas i beaktande.

Behandling med Methylphenidate Humantis kapslar med modifierad frisättning ska inte fortsätta om ytterligare en sen dos av omedelbart verkande metylfenidathydroklorid behövs, såvida det inte är känt att samma extra dos också krävdes vid den vanliga behandlingsregimen med metylfenidathydroklorid med omedelbar frisättning vid motsvarande frukost/lunchdos.

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

Maximal dygnsdos av metylfenidathydroklorid hos barn är 60 mg.

Vuxna

Fortsatt behandling med metylfenidathydroklorid

Vuxna patienter som har visat tydlig nytta av behandling med Methylphenidate Humantis som barn och/eller ungdom kan fortsätta behandling med Methylphenidate Humantis som vuxna, initialt med samma dos (mg/dag). Huruvida en dosjustering beroende på effekt och tolerans är nödvändig eller möjlig måste ses över regelbundet.

Vuxna som inte tidigare behandlats med Methylphenidate Humantis

All behandling med metylfenidat kräver individuell dositering avseende effekt och tolerans eftersom individuellt svar kan variera kraftigt. Initiering av behandling hos vuxna som inte tidigare har behandlats med Methylphenidate Humantis kräver därför noggrann dositering. Dositering ska påbörjas med lägsta möjliga dos.

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

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

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

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

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

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

Dosminskning och utsättning

Behandlingen måste upphöra om 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.

Äldre

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

Barn under 6 år

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

Leversvikt

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

Njursvikt

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

Barn

Methylphenidate Humantis skall ges på morgonen **tillsammans med eller efter frukost**.

Vuxna

Methylphenidate Humantis ska tas på morgonen och vid lunchtid **med eller efter måltiderna**.

Kapslarna kan sväljas hela tillsammans med vätska. Kapslarna kan också öppnas och innehållet fördelas över en liten mängd (matsked) äppelmos eller yoghurt och tas omedelbart. Det får inte sparas för kommande dosering. Patienten skall dricka t.ex. vatten omedelbart efter att dosen som fördelats över äppelmoset har intagits. Kapslarna och kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidas (MAO)-hämmare, eller 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/ätstörningar, 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 kanalopati (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler)
- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskulit eller stroke
- patienter med känd anamnes av uttalad syrabrist i magsäcken med ett pH överstigande 5,5 vid samtidig behandling med H₂-receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i

kontrollerade studier. Behandling med metylfenidat bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt (barn), vikt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiatriska tillstånd. Psykiatriska tillstånd som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller röst-tics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragenhet eller uttalad perseveration.

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

Äldre

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

Barn under 6 år

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

Kardiovaskulär status

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

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen får förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Förändringar av diastoliska och systoliska blodtrycksvärden observerades också i kliniska studiedata från vuxna ADHD-patienter. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är okänd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier. Försiktighet är indicerat vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens. Se avsnitt 4.3 för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerade.

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

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

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

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

Priapism

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

Psykiatriska tillstånd

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Före behandling med metylfenidat inleds ska patienten bedömas med avseende på underliggande psykiska sjukdomar och en familjeanamnes över det ska fastställas (se avsnitt 4.2). Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska sjukdomar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

Utveckling eller förvärring av psykiatriska tillstånd ska utvärderas vid varje dosjustering, därefter minst var 6:e månad och vid varje besök; utsättning av behandlingen kan vara aktuellt.

Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom

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

Uppkomst 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 uppkommer bör metylfenidat övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara aktuellt.

Aggressivt eller fientligt beteende

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

Själv mordstendens

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

övervägas.

Tics

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

Metylfenidat förknippas med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänning. Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska kontrolleras regelbundet med avseende på uppkomst 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 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

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

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

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

Epileptiska anfall

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

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

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

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

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

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotssyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska allas 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 sätt 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 uppstå.

Trötthet

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

Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration. Hos vuxna ska bara methylphenidate med långverkande beredningsform användas.

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

Undersökningar

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

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).

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 symtom 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 tryck rekommenderas.

Hjälpämne: sackaros

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

Hjälpämne: natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

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

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

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av kumarin-antikoagulantia, antikonvulsiva läkemedel (t ex fenobarbital, fenytoin, primidon) och vissa antidepressiva läkemedel (tricykliska läkemedel och selektiva 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

Blodtrycksläkemedel

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

Blodtryckshöjande läkemedel

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

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

Alkohol

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. Vid mycket höga alkoholkoncentrationer kan den kinetiska profilen ändras till ett mönster som mer liknar omedelbar frisättning. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

Halogenerade anestesimedel

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

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

Allvarliga biverkningar inklusive plötslig död har rapporterats vid samtidig användning av klonidin. Säkerheten vid användning av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

Dopaminerga läkemedel

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

Andra läkemedel

Methylphenidate Humantis skall inte tas tillsammans med H₂-receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida, eftersom det kan leda till en snabbare frisättning av aktiv substans.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från en kohortstudie med totalt cirka 3400 graviditeter som exponerats under den första trimestern tyder inte på en ökad risk för missbildningar totalt sett. En liten ökning av hjärtmisbildningar påvisades (poolad justerad relativ risk, 1,3; 95 % CI, 1,0–1,6), motsvarande tre ytterligare spädbarn med medfödda hjärtmisbildningar per 1000 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 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 saknas data om effekten av metylfenidat på fertilitet hos människa. I djurstudier har inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat förbättrar uppmärksamheten. Metylfenidat kan dock orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive akkommodationssvårigheter, diplopi, dimsyn, hallucinationer och andra CNS biverkningar (se avsnitt 4.8). Methylphenidate Humantis kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska varnas för dessa möjliga 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 originalläkemedlet Medikinet kapsel med modifierad frisättning samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Medikinet kapsel med modifierad frisättning och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser. Tabellen grundar sig på data om barn, ungdomar och vuxna.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemklass	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit	Gastroenterit			
Blodet och lymfsystemet					Leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopeni purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, klåda*, utslag och eksem*.			
Metabolism och nutrition*	Minskad aptit**	Anorexi, moderat reducerad viktuppgång och längdtillväxt vid långvarig användning hos barn*.				
Psykiatriska tillstånd*	Sömnlöshet, nervositet	Onormalt beteende, aggression*, affektlabilitet, agitation*, anorexi, ångest*, depression*, irritabilitet, rastlöshet**, sömnstörningar**, nedsatt libido***, panikattack**, stress***, bruxism***	Hypervigilans, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, humörförändringar, humörsvingningar, ilska, självmordstankar*, gråtmildhet, psykotiska tillstånd*, tics* eller förvärring av Tourettes	Mani*, desorientering, libido störningar, tvångssyndrom (inklusive trikotillomani) och dermatillomani	Självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnesstämmning*, onormala tankar, apati	Vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirringstillstånd, beroende, logorré. Fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning.

Systemklass	Frekvens					
			syndrom*, spändhet***			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor**, sommnolens, yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Sedation, akatisi***		Konvulsjoner , koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfalls- symtom, malignt neuroleptika- syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumentera de och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel, metylfenidats roll är därför oklar).	Cerebrovaskulär a störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulär a händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal- anfall*, migrän, parestesi\$, afasi\$, dysfemi
Ögon			Diplopi, dimesyn, torra ögon\$	Svårigheter att ackommodera , mydriasis, synstörningar		Ökat intraokulärt tryck, glaukom
Öron och balansorgan						Tinnitus\$
Hjärtat*		Takykardi**, hjärtklappning , arytm	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärt- stillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier, hjärtobehag\$
Blodkärl*		Hypertoni, perifer kyla**			Cerebral arterit och/eller ocklusion, Raynauds fenomen.	Blodvallning\$, rodnad\$
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, smärta i svalg/strupe, dyspne**				Orofaryngeal smärta\$, näsblood\$
Magtarmkanalen	Illamående**, muntorrhet**	Buksmärta, diarré, magbesvär, kräkningar (dessa uppträder vanligen i början av behandlingen och kan lindras av samtidigt födoftag),	Förstoppning			Kväljningar\$

Systemklass	Frekvens					
		dyspepsi ^{***} , tandvärk ^{***}				
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzym		Onormal leverfunktion inklusive leverkoma	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros ^{**} , alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angio-neurotiskt ödem, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedels-utslag	
Muskulo-skeleteala systemet och bindväv		Artralgi	Myalgi, muskel-ryckningar, muskel-spänningar ^{***}		Muskelkramp	Trismus ^{***}
Njurar och urinvägar			Hematuri			Inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti		Erektildysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erektion, bröstsmärta [§]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe		Pyrexia, tillväxthämning vid långvarig användning hos barn [*] , känsla av inre oro ^{***} , trötthet ^{**} , törst ^{***}			Plötslig hjärtdöd [*]	hyperpyrexia, uppmärksamhetss störningar [§] , influensaliknande sjukdom [§] , asteni [§] , obehag i bröstet
Undersökningar och provtagningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning) [*] , viktminskning [*]	Blåsljud på hjärtat [*] , ökning av leverenzym		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal vita blodkroppar.	Ökning av tyreoida-stimulerande hormon i blodet [§]
Sociala förhållanden						Stress med partner [§] , stress med familj [§]

* Se avsnitt 4.4.

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

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

§ Frekvensen baseras på kliniska provningar på vuxna och inte på data från provningar 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 gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat hos Methylphenidate Humantis beaktas.

Tecken och symtom

Akut överdos, huvudsakligen 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, torra slemhinnor och rabdomyolys.

Behandling

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

Patienten ska skyddas från att skada sig själv och från yttre 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 kan en noggrant titrerad dos av benzodiazepin ges före 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 metylfenidathydroklorid har inte fastställts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, psykostimulantia, medel vid behandling av ADHD och nootropika, centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06BA04

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Den dagliga dosen titrerades individuellt veckovis beroende på effekt och tolerabilitet och började med 10 mg per dag (studie 1) eller en dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt (studie 2). En dos på 60 mg per dag (studie 1) eller 1 mg/kg kroppsvikt (studie 2) bör inte överskridas. I den första studien var den genomsnittliga dosen av metylfenidat vid slutpunkten lägre, 0,55 mg/kg kroppsvikt (administrerad daglig dos min 10 mg, max 60 mg) jämfört med den andra studien, genomsnittsdos 0,9 mg/kg kroppsvikt (administrerad daglig dos min 20 mg, max 120 mg). En större effektstorlek för hela studiepopulationen beräknades vid administrering av en högre genomsnittlig dos (0,9 mg/kg kroppsvikt), vilket var fallet i QUMEA studien. De kliniska studierna gav endast begränsad erfarenhet med dagliga doser på över 80 mg, eftersom endast två patienter behandlades med 120 mg/dag.

Dos/kön effekter

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

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

Följande data erhöles för studiepopulationen som helhet:

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

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

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

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

Studiens primära resultat var minskning av ADHD-symtom, bedömt genom en minskning av CAARS-O: L-poäng från baseline till slutet av de första 12 behandlingsveckorna. Kombination av gruppterapi eller klinisk behandling med Medikinet adult var överlägset samma kombination med placebo avseende en förbättring av ADHD-symtom. ADHD-symtom förbättrades avsevärt under behandling med Medikinet adult ($n = 210$; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 16,2; ES = $-0,81$) jämfört med placebo ($n = 209$; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 17,9; ES = $-0,50$). Skillnaden var statistiskt signifikant (skillnad i ADHD-indexpoäng för Medikinet adult mot placebo $-1,7$; 97,5 % CI, $-3,0$ mot $-0,4$; 95 % CI, $-2,8$ mot $-0,6$; $P = 0,003$).

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

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

Vid administrering till vuxna på morgonen efter frukost, löses höljet snabbt upp på den omedelbart frisättande delen av den hårda kapseln vilket resulterar i en första koncentrationstopp. Efter passage genom magsäck till tunntarm, frisätts metylfenidathydroklorid från kapseldelen med modifierad frisättning. Härmed erhålls en 3–4 timmars platåfas under vilken koncentrationen inte sjunker under 75 % av högsta plasmakoncentration. Den mängd av metylfenidathydroklorid som absorberas efter administrering en gång dagligen är jämförbar med absorptionen av omedelbart frisättande metylfenidat givet två gånger dagligen.

Administrering av Methylphenidate Humantis kapslar med modifierad frisättning medför en kombination av fördelen med en snabb effekt med en förlängd duration.

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

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

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

Påverkan av födointag

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

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

Administrering av innehållet i en kapsel

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

Systemisk biotillgänglighet

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

Distribution

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

Eliminering

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

Utsöndringen av ritalinsyra via njurarna kan försämrats vid nedsatt njurfunktion.

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

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för Methylphenidate Humantis hos barn under 6 år har inte studerats.

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

Äldre

Farmakokinetiken för Methylphenidate Humantis hos patienter från 65 år har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

Data från patienter med normal njurfunktion visar att utsöndringen av oförändrat metylfenidat via njurarna med största sannolikhet inte minskas vid nedsatt njurfunktion. Dock kan utsöndringen av PPAA via njurarna reduceras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

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

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

Graviditet – embryo-/fosterutveckling

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sockersfärer (innehållande sackaros och majsstärkelse)

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Talk

Trietylcitrat

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Natriumlaurilsulfat

Simetikon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Metylcellulosa

Sorbinsyra (E200)

Indigokarmin, aluminiumlack (E132)

Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Renat vatten

Ytterligare hjälpämnen i Methylphenidate Humantis 10 mg/20 mg kapslar med modifierad frisättning:

Erytrosin (E127)

Patentblått V (E131)

Ytterligare hjälpämnen i Methylphenidate Humantis 30 mg/40 mg/50 mg/60 mg kapslar med modifierad frisättning:

Erytrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Methylphenidate Humantis 5 mg

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

Methylphenidate Humantis 10 mg och 20 mg
Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 eller 99 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Methylphenidate Humantis 30 mg och 40 mg
Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54 eller 60 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Methylphenidate Humantis 50 mg
Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45 eller 48 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Methylphenidate Humantis 60 mg
Kartong med 20, 24, 27, 28, 30, 36 eller 40 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Humantis GmbH
Kuhloweg 37
DE-58638 Iserlohn
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 64908
10 mg: 64909
20 mg: 64910
30 mg: 64911
40 mg: 64912
50 mg: 64913
60 mg: 64914

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-04-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-13