

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg respektive 60 mg metylfenidathydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Ritalin 10 mg hårda kapslar med modifierad frisättning innehåller 56 mg sackaros per hård kapsel
Ritalin 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning innehåller 113 mg sackaros per hård kapsel
Ritalin 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning innehåller 169 mg sackaros per hård kapsel
Ritalin 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning innehåller 226 mg sackaros per hård kapsel
Ritalin 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning innehåller 339 mg sackaros per hård kapsel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel med modifierad frisättning

Ritalin 10 mg är en hård kapsel av gelatin storlek 2, med en ljusbrun ogenomskinlig kapselöverdel och en vit ogenomskinlig kapselunderdel med tryck "NVR" på kapselöverdelen och "R10" på kapselunderdelen innehållande vita till benvita korn som i stort sett är sfäriska till formen.

Ritalin 20 mg är en vit ogenomskinlig hård kapsel av gelatin storlek 2, med tryck "NVR" på kapselöverdelen och "R20" på kapselunderdelen innehållande vita till benvita korn som i stort sett är sfäriska till formen.

Ritalin 30 mg är en gul ogenomskinlig hård kapsel av gelatin storlek 2, med tryck "NVR" på kapselöverdelen och "R30" på kapselunderdelen innehållande vita till benvita korn som i stort sett är sfäriska till formen.

Ritalin 40 mg är en ljusbrun ogenomskinlig hård kapsel av gelatin storlek 1, med tryck "NVR" på kapselöverdelen och "R40" på kapselunderdelen innehållande vita till benvita korn som i stort sett är sfäriska till formen.

Ritalin 60 mg är en hård kapsel av gelatin storlek 00, med en ljusbrun ogenomskinlig kapselöverdel och en gul ogenomskinlig kapselunderdel med tryck "NVR" på kapselöverdelen och "R60" på kapselunderdelen innehållande vita till benvita korn som i stort sett är sfäriska till formen.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Långverkande Ritalin kapslar är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för behandling av Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn och ungdomar i åldrarna 6 år och över och hos vuxna när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga.

Behandlingen ska inledas och ske under överinseende av en specialist på beteendestörningar, t.ex. en barnläkare, en barn- och ungdomspsykiater eller en psykiater.

Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos barn och ungdomar

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

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

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

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

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

Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos vuxna

Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Vuxna med ADHD har symtommonster 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 genom patientens journal (t.ex. medicinska journaler, skolrapporter) eller om inte tillgänglig genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer (t.ex. WURS-skala, frågeformulär för familj och vänner).

Diagnos ska inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom. Beslutet att använda stimulantia till vuxna måste grundas på en mycket noggrann bedömning och diagnosen ska omfatta måttlig till svår funktionsnedsättning i åtminstone två olika situationer (t.ex. sociala, akademiska och/eller arbetsrelaterade situationer) som påverkar flera aspekter av individens liv.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och följas upp av specialist på beteendestörningar, t.ex. en barnläkare, en barn- och ungdomspsykiater eller en psykiater.

Formulering

De specifika galeniska egenskaperna hos Ritalin kapsel med modifierad frisättning efterhärmar administreringen två gånger dagligen av en metylfenidatformulering med snabb frisättning. Kapslarna innehåller en lika stor mängd av två olika typer av korn (snabb och fördröjd frisättning) som ger 50 % av den aktiva substansen i den icke-retarderade formen med snabb frisättning, medan återstående 50 % frisätts efter cirka 4 timmar (se avsnitt 5.2).

Undersökningar före behandling

Före förskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. Vuxna som får metylfenidat för första gången ska uppsöka kardiolog för rådgivning före start av behandling för att bekräfta frånvaron av kardiovaskulära kontraindikationer, om så krävs enligt nationell praxis.

En omfattande anamnes ska dokumentera

- samtidig medicinering
- nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom
- familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död samt psykiska sjukdomar
- hos barn, noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling
- hos vuxna, noggrann journalföring av kroppsvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fortgående monitorering:

Tillväxt (hos barn), vikt, psykisk status och kardiovaskulär status ska kontrolleras kontinuerligt (se 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 varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök.

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

Dostitrering

Allmänna aspekter

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos som är lämplig för den individuella patienten med små ökningarna i veckovisa intervall tills en tolererbar och tillräckligt effektiv dos uppnås (se mer information nedan i respektive underavsnitt för *barn och ungdomar* och *vuxna*).

Dosen beror på ålder och svårighetsgrad av symtom, den kliniska bedömningen och patientens svar och ska individanpassas enligt patientens behov. Regimen som uppnår tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos ska användas.

Ritalin kapslar ska inte tas för sent på morgonen för att förhindra sömnstörningar.

Vid behandling av ADHD ska ett försök göras för att anpassa administreringen till perioder med större akademisk/professionell, beteendemässig eller social påfrestning.

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

Barn och ungdomar (6 års ålder och över)

Långverkande Ritalin kapslar ges peroralt en gång om dagen på morgonen.

Den rekommenderade inledningsdosen av metylfenidat är vanligtvis 5 mg en eller två gånger dagligen med användning av en konventionell formulering med snabb frisättning (t.ex. ½ 10 mg Ritalin-tablett, på morgonen och mitt på dagen). Doseringen ökas om nödvändigt genom veckovisa ökning av den dagliga dosen med 5–10 mg.

Ritalin 10 mg kapslar en gång dagligen kan användas i stället för metylfenidat 5 mg med snabb frisättning två gånger dagligen från start av behandlingen när den behandlande läkaren anser att 10 mg är den lämpliga dagliga startdosen. När en högre inledande dos är lämplig enligt läkaren kan patienten börja behandling med Ritalin 20 mg kapslar.

Maximal daglig dos av metylfenidat hos barn och ungdomar är 60 mg.

Om effekten av läkemedlet avtar för tidigt på eftermiddagen eller kvällen kan beteendestörningar och/eller insomningssvårigheter inträffa. En låg kvällsdos av en (kortverkande) metylfenidattablett med snabb frisättning (5 mg) kan avhjälpa detta problem. För- och nackdelarna med en låg kvällsdos av en kortverkande metylfenidattablett jämfört med insomningssvårigheter ska övervägas.

Det kan också övervägas om adekvat symptomkontroll kan uppnås med dosering av metylfenidat med snabb frisättning 2 gånger dagligen om ytterligare dosering krävs.

Behandling bör inte fortsätta med långverkande Ritalin kapslar om en extra sen dos av kortverkande metylfenidattablett är nödvändig, om det inte redan är känt att motsvarande extra dos också var nödvändig för en konventionell regim med snabb frisättning tagen vid frukost/lunch.

Vuxna

Långverkande Ritalin kapslar är avsedda för oral administrering en gång dagligen vanligtvis på morgonen. Tiden för intag kan anpassas enligt patientens individuella behov.

En maximal daglig dos på 80 mg hos vuxna ska inte överskridas.

Vuxna patienter som är nyinsatta på metylfenidat (se avsnitt 5.1)

Den rekommenderade inledningsdosen hos patienter som för närvarande inte behandlas med metylfenidat är 20 mg en gång dagligen. Behandling med Ritalin kapslar kan även inledas med en dos på 10 mg dagligen enligt läkarens bedömning (t.ex. hos patienter som väger mindre än 70 kg). Dosering av långverkande Ritalin kapslar kan justeras gradvis i veckovisa intervall med högst 20 mg hos vuxna. Ritalin 10 mg är tillgängligt för mindre dosökningar.

Vuxna patienter som övergår från behandling med Ritalin under ungdomen till vuxen ålder:

Behandling kan fortsätta med samma dagliga dos. Om patienten tidigare behandlades med en formulering med snabb frisättning ska en övergång till lämplig rekommenderad dos av långverkande Ritalin kapslar ske (se underavsnitt "Övergång till behandling med långverkande Ritalin kapslar" nedan).

Administreringssätt

Långverkande Ritalin kapslar kan tas med eller utan föda. De kan sväljas som hela kapslar eller alternativt administreras genom att strö kapselinnehållet över en liten mängd föda (se specifika anvisningar nedan).

Ritalin kapslar och/eller deras innehåll får inte krossas, tuggas eller delas.

Administrering genom att strö kapselinnehåll över föda

Kapslarna kan försiktigt öppnas och kornen strös över mjuk föda (t.ex. äppelmos). Födan som blandas med kapselinnehållet får inte vara varm eftersom det kan påverka formuleringens egenskaper med modifierad frisättning. Blandningen av föda och läkemedel ska omedelbart intas i sin helhet och får inte sparas.

De fördelade kornen (t.ex. över äppelmos) får inte tuggas eller krossas.

Intag av föda, dryck och alkohol

Ritalin kapslar kan administreras med eller utan föda. Intag av föda tillsammans med metylfenidat kan hjälpa till att förhindra magsmärta, illamående eller kräkningar.

Patienter ska avstå från alkohol under behandling (se avsnitt 4.5).

Glömda doser

Patienten ska inte ta en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Om en dos har glömts bort ska patienten vänta tills det är dags för nästa dos.

Övergång till behandling med långverkande Ritalin kapslar

Långverkande Ritalin kapslar, administrerade som en engångsdos, ger jämförbar total exponering (AUC) av metylfenidat jämfört med samma totala dos av Ritalin med snabb frisättning administrerat två gånger dagligen (på morgonen och mitt på dagen).

Rekommenderad dos av långverkande Ritalin kapsel ska överensstämma med den totala dagliga dosen av formuleringen med snabb frisättning och ska inte överskrida 60 mg för barn/ungdomar eller 80 mg för vuxna.

Exempel för övergången från tabletter (= snabb frisättning) till kapslar (= modifierad frisättning) ges i tabell 1.

Tabell 1

Tidigare dos av metylfenidat med snabb frisättning (Ritalin tabletter)	Rekommenderad dos av Ritalin kapslar
5 mg 2 gånger dagligen	10 mg 1 gång dagligen
10 mg 2 gånger dagligen	20 mg 1 gång dagligen
15 mg 2 gånger dagligen	30 mg 1 gång dagligen
20 mg 2 gånger dagligen	40 mg 1 gång dagligen
30 mg 2 gånger dagligen	60 mg 1 gång dagligen

Klinisk bedömning ska användas för andra regimer med metylfenidat vid val av inledande dos.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

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

Dosminskning och utsättning

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

Särskilda populationer

Vuxna

Endast formuleringen av Ritalin med modifierad frisättning är godkänd för användning hos vuxna med ADHD. Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts i denna åldersgrupp för andra Ritalin-formuleringar.

Äldre (äldre än 60 år)

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp. Långverkande Ritalin kapslar har inte studerats vid ADHD hos patienter äldre än 60 år.

Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte ges till barn under 6 år. Säkerhet och effekt för Ritalin för denna åldersgrupp har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Långverkande Ritalin kapslar har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Långverkande Ritalin kapslar har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iaktas för dessa patienter.

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 hypertensiv kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyreos eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symptom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och kanalopatier (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler)
- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, t.ex. cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskulit eller stroke.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

Patienter som behöver långtidsbehandling (d.v.s. 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 (se även avsnitt 4.2).

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 (se avsnitt 4.2).

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 (cirka 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 tillrådligt 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 ”*Kliniska studier hos vuxna*”.

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

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

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem

Plötslig död har rapporterats i samband med användning av CNS-stimulerande medel vid normala doser hos barn, varav somliga hade kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, rekommenderas inte stimulantia till patienter med kända kardiella strukturavvikelse, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar eller andra allvarliga hjärtproblem, vilka kan göra dem extra sårbara för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulerande läkemedel (se avsnitt 4.3).

Felanvändning och kardiovaskulära händelser

Felanvändning av CNS-stimulerande medel, inklusive metylfenidat, 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, känslolöshet, svaghet, paralytisk 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. Förekomst av psykiska störningar i den egna anamnesen eller familjeanamnesen ska efterfrågas systematiskt före start av behandlingen med metylfenidat (se avsnitt 4.2). Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder ska metylfenidat inte ges såvida inte nytta överväger riskerna för patienten.

Utveckling eller 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 terapeutiska doser (se avsnitt 4.8). Om maniska eller psykotiska symtom uppträder bör metylfenidat övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämplig.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärrande av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia (se avsnitt 4.8). 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 nedtitring av dosen kan vara lämplig. Avbrott i behandlingen kan övervägas.

Självmodstendens

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

Tics

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärrande av motoriska och verbala tics. Förvärrande av Tourettes syndrom har också rapporterats. 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 (se avsnitt 4.8). Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska **kontrolleras regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärrande av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Bipolära sjukdomar

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av metylfenidat för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom (inklusive obehandlad bipolär sjukdom typ I eller andra bipolära sjukdomar, se avsnitt 4.3) 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.**

Priapism

Långvariga och smärtsamma erektioner har rapporterats vid användning av metylfenidat, främst i samband med ändring av behandlingsregimen för metylfenidat (se avsnitt 4.8). Patienter som får onormalt långvariga eller frekventa och smärtsamma erektioner ska söka vård omedelbart.

Tillväxt och vikt

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.

Tillväxten hos barn och ungdomar ska kontrolleras under behandling med metylfenidat: längd, vikt och aptit ska journalföras enligt barnets och ungdomens ålder 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. Viktminskning har rapporterats vid behandling med Ritalin hos vuxna. Patienter som tydligt minskar i vikt under behandling kan behöva avsluta sin behandling. Hos vuxna ska vikt journalföras regelbundet.

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-avvikelse utan epileptiska anfall samt, i sällsynta fall, hos patienter utan epileptiska anfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelse (se avsnitt 4.8). Vid ökning av anfallsfrekvensen eller om anfall uppträder för första gången ska metylfenidat sättas ut.

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.

Hematologiska effekter

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).

Trötthet

Metylfenidat ska inte användas för prevention eller behandling av trötthetstillstånd.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Erfarenhet av behandling med metylfenidat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion saknas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

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

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

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

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

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

Utsättning av behandling

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

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

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 Ritalin kapslar användas (se avsnitt 4.2).

Undersökningar

Detta läkemedel innehåller metylfenidat som kan ge falskt positiva laboratorieresultat för amfetaminer, särskilt med immunanalyser.

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

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av 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 koagulationstid 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 avsnitt 4.4).

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

Alkohol

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

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

Anestesimedel

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

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

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

Dopaminerga läkemedel

Försiktighet rekommenderas vid administrering av metylfenidat tillsammans med dopaminerga läkemedel, inklusive antipsykotika. På grund av att en dominerande verkan av metylfenidat är ökning av extracellulära dopaminnivåer kan metylfenidat vara förbundet med farmakodynamiska interaktioner när det ges tillsammans med direkta och indirekta dopaminagonister (inklusive 1-DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister (inklusive antipsykotika).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från en kohortstudie med totalt cirka 3 400 graviditeter som exponerats under den första trimestern tyder inte på en ökad risk för missbildningar totalt sett. En liten ökning påvisades av hjärtmissbildningar (poolad justerad relativ risk, 1,3; 95 % KI, 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 viktnedgång under exponeringsperioden har rapporterats hos ett spädbarn, som dock hämtade sig och gick upp i vikt när modern avbröt behandlingen med metylfenidat. En risk kan inte uteslutas för barn som ammas.

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

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga humandata avseende effekt av metylfenidat på fertilitet. Inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Långverkande Ritalin kapslar har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Metylfenidat förbättrar uppmärksamheten men kan också orsaka yrsel, dåsigheit och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi, dimsyn, hallucinationer och andra biverkningar på det centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

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 Ritalin samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Ritalin och andra metylfenidatformuleringar användes den högsta frekvensen från båda databaser. Tabellen gäller för barn, ungdomar och vuxna.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit	Gastroenterit ³			
Blodet och lymfsystemet ¹					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner			

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus och utslag			
Metabolism och nutrition¹	Minskad aptit ²	Anorexi, måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt under långvarig användning hos barn ¹ , viktminskning hos vuxna ¹				
Psykiatriska tillstånd¹	Sömlöshet, nervositet	Anorexi, affekt-labilitet, aggression ¹ , agitation ¹ , ångest ¹ , depression ¹ , irritabilitet, onormalt beteende, rastlöshet ² , sömnstörningar ² , nedsatt libido ³ , panikattack ³ , stress ³ , bruxism ³	Psykotiska tillstånd ¹ , hörsel-, syn- och känselhallucinationer ¹ , ilska, självmordstankar ¹ , humörförändring, humörsvängningar, gråtmildhet, tics ¹ , förvärrande av befintliga tics eller Tourettes syndrom ¹ , spänd vaksamhet, anspänning ³	Mani ¹ , desorientering, libidostörningar, tvångs syndrom (inklusive trikotillomani och dermatillo-mani)	Självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord) ¹ , övergående depressiv sinnesstämning ¹ , onormala tankar, apati	Vanföreställningar ¹ , tanke störningar ¹ , förvirringstillstånd, fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med snabb frisättning, logorré
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor ² , yrsel, dyskinesi, psyko-motorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedation, akatisi ³		Konvulsioner, koreoa-tetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom, malignt neuroleptika-syndrom (NMS;	Cerebrovas-kulära störningar ¹ (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser,

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar.)	cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall ¹ , migrän, stamning
Ögon			Diplopi, dimsyn, torra ögon ⁴	Svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar		ökat intraokulärt tryck, glaukom
Hjärtat¹		Arytmi, takykardi, hjärtklappning	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, plötslig kardiell död ¹	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	Förstoppning			
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzymmer		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,		Muskelkramper	Trismus ³

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			muskelspänningar ³			
Njurar och urinvägar			Hematuri			Inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti		Erektildysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erektion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn ¹ , nervositetskänsla ³ , trötthet ² , törst ³				Obehagskänsla i bröstet, hyperpyrexia
Undersökningar och provtagningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning) ¹ , viktminskning ¹	Blåsljud på hjärtat ¹ , ökning av leverenzymmer		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

¹ Se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet"

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

³ Baserat på frekvensen som beräknats i ADHD-studier på vuxna (inga fall har rapporterats i pediatrika studier)

⁴ 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 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
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat med läkemedelsformen 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, hyperpyrexia, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, hypertoni, mydriasis, torra slemhinnor och rabdomyolys.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat.

Behandling består av lämpliga understödande 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 hyperpyrexia.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika; Psykostimulantia, medel vid ADHD och nootropika; centralt verkande sympatomimetika

ATC-kod: N06BA04

Ritalin är ett racemat bestående av en 1:1-blandning av d-metylfenidat (d-MPH) och l-metylfenidat (l-MPH). D-isomeren är farmakologiskt mer aktiv än l-isomeren.

Verkningsmekanism

Metylfenidat är ett CNS-stimulerande läkemedel med mer framträdande effekter på centrala aktiviteter än motoriska aktiviteter. Metylfenidats verkningsmekanism hos människa är inte helt känd men dess effekter antas bero på en hämning av återupptag av dopamin och noradrenalin i presynaptiska neuroner och därmed öka frisättningen av dessa signalsubstanser i den synaptiska spalten. Det är en indirekt sympatomimetika.

Den centralstimulerande effekten visar sig som en ökad koncentrationsförmåga, prestationsförmåga och beslutfattande förmåga, den psykomotoriska aktiviteten och undertryckandet av trötthet och fysisk utmattning.

Kliniska studier hos barn och ungdomar

Ritalin utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad och parallellgrupperad klinisk studie där 134 barn i åldern 6 till 12 med DSM-IV-diagnoser av ADHD fick en engångsdos på morgonen av långverkande Ritalin i intervallet 10–40 mg/dag eller placebo i upp till 2 veckor. Den optimala dosen för varje patient bestämdes i en dositeringsfas av studien före randomisering. Den primära effektvariabeln var ändringen från baslinjen till den slutliga bedömningen av den totala delskalpoängen för ADHD/DSM-IV-skalan för lärare (CADS-T). CADS-T bedömer symtom av

hyperaktivitet och ouppmärksamhet. Analysen av den primära effektvariabeln visade en signifikant behandlingsskillnad till fördel för långverkande Ritalin ($p > 0,0001$). En statistiskt signifikant behandlingseffekt för långverkande Ritalin jämfört med placebo sågs även i alla analyser av sekundära CADS-effektvariabler samt i två post hoc-analyser för diagnostiska ADHD-undertyper (kombinerad typ, ouppmärksamhetstyp). Resultaten av de primära och sekundära effektanalyserna sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1: ADHD-DSM-IV-delskalor som används av föräldrar (CADS-P) och lärare (CADS-T): variation från baslinjevärdet

	Ritalin		Placebo		p-värde
	n	Genomsnittlig förändring ¹ (SD ²)	n	Genomsnittlig förändring ¹ (SD ²)	
CADS-T-delskala					
Totalt	62 ³	10,7 (15,7)	70 ³	-2,8 (10,6)	< 0,0001
Ouppmärksamhet	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	< 0,0001
Hyperaktivitet-impulsivitet	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	< 0,0001
CADS-P-delskala					
Totalt	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
Ouppmärksamhet	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Hyperaktivitet-impulsivitet	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

¹Poäng i slutet av uppehållsperioden för placebo minus slutlig poäng/ ²standardavvikelse/ ³två patienter (en i varje behandlingsgrupp) hade inga CADS-T-baslinjevärden men hade värden efter randomisering. De är därför inte inkluderade i den beskrivande statistiken.

Kliniska studier hos vuxna

Långverkande Ritalin kapslar har utvärderats i en kombinerad grundstudie under kort och lång tid bestående av tre perioder (period 1 = 9 veckors korttidsbehandling, period 2 = 5 veckors öppen behandling med långverkande Ritalin kapslar 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.

Effekt utvärderades enligt DSM-IV ADHD skattningsskala (DSM-IV ADHD RS) för symtomkontroll och Sheehan Disability Score (SDS) för funktionsförbättring som förbättring av respektive totala poäng från utgångsvärdet till slutet av den första perioden. Samtliga dosnivåer av långverkande Ritalin kapslar visade signifikant bättre symtomkontroll ($p < 0,0001$ för samtliga dosnivåer) jämfört med placebo mätt som minskning av totala DSM-IV ADHD RS poäng. Samtliga doser av långverkande Ritalin kapslar 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 långverkande Ritalin kapslar vid användning av följande skalor: behandlarskattad CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) och CGI-S (Clinical Global Impression-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 långverkande Ritalin kapslar jämfört med placebo vid alla bedömningstillfällen under period 1.

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

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

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

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

***Signifikansnivå = slutlig 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 Ritalin kapslar jämfört med placebo vid slutet av en 6-månaders period med underhållsbehandling (se tabell 3). Efter att dosen av långverkande Ritalin 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 Ritalin kapslar.

Tabell 3 Procentandel av behandlingssvikt under period 3

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

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

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

Patienter som gick in i period 3 hade behandlats med långverkande Ritalin 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 långverkande Ritalin kapslar.

Under korttidsbehandlingen förbättrades DSM IV ADHD RS resultaten signifikant både för kvinnor och män i alla Ritalin dosgrupper jämfört med placebogruppen. Bäst numerisk förbättring av poängen för män uppnåddes med Ritalin 80 mg, medan bäst förbättring för kvinnor erhöles i den lägsta dosgruppen, Ritalin 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 långverkande Ritalin kapslar, som omfattade 298 vuxna patienter med ADHD, visade långtidssäkerhet för långverkande Ritalin kapslar. Om den kontinuerliga exponeringen för långverkande Ritalin kapslar kombineras hos samtliga patienter som behandlats i grund- och förlängningsstudierna erhöles totalt 354 patienter långverkande Ritalin kapslar kontinuerligt under > 6 månader och 136 patienter under > 12 månader.

Inga allvarliga oväntade biverkningar observerades i denna förlängningsstudie.

Säkerhetsprofilen för långverkande Ritalin kapslar förändrades inte med längre behandlingstider för vuxna ADHD-patienter enligt observationer under denna förlängningsstudie. Biverkningsprofilen för patienter i förlängningsstudien liknade den för grundstudien. Den totala frekvensen av biverkningar och frekvensen av vissa specifika biverkningar ökade dock med exponeringstid (< 2 månader jämfört med > 12 månader).

Den ökade frekvensen med långvarig behandling uppvisades för viktminskning, insomni/inledande insomni/sömnstörningar, depressivt humör (medan depression minskade över tid 0 % under > 12 månader), högt blodtryck, takykardi och hjärtklappningar.

Takykardi: Vid baslinjen var procentandelen av patienter med en hjärtfrekvens > 100 slag/minut mycket liten (0,4 % i Alla Ritalin-gruppen och 0,6 % i placebogruppen). Med Ritalin utvecklade 11,3 % av de med en normal hjärtfrekvens vid baslinjen en hjärtfrekvens > 100 slag/minut under minst ett av besöken under kortvarig behandling (och endast 2,2 % i placebogruppen). Under långvarig behandling utvecklade 8,6 % jämfört med 3,4 % (Ritalin jämfört med placebo) av de med en normal hjärtfrekvens vid baslinjen en hjärtfrekvens > 100 slag/minut under minst ett av besöken.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Ritalin kapslar (kapslar med modifierad frisättning) till barn/ungdomar diagnostiserade med ADHD och vuxna absorberas metylfenidat snabbt och ger en bimodal plasmakoncentration-tidprofil (d.v.s. två distinkta toppar med cirka fyra timmars mellanrum).

Femtio (50) % av den aktiva substansen finns i kornen med snabb frisättning som ger en inledande maximal koncentration efter cirka 1–2 timmar. Återstående 50 % av metylfenidat finns i kornen med fördröjd frisättning som löses upp efter cirka 4 timmar och ger en andra topp i plasmakoncentrationen 5 till 7 timmar efter administrering.

Den tidkurvan för plasmakoncentrationen av Ritalin kapslar som ges en gång dagligen är jämförbar med samma totala dos av metylfenidat med snabb frisättning (t.ex. Ritalin 10 mg tabletter) som ges två gånger dagligen (4 timmars mellanrum).

Fluktuationer mellan topp- och dalkoncentrationerna av metylfenidat i plasma är mindre för Ritalin kapslar som ges en gång dagligen jämfört med Ritalin tabletter med snabb frisättning som ges två gånger dagligen.

Effekt av födointag

Det fanns ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken av Ritalin kapslar vid administrering med antingen en fettrik frukost eller äppelmos jämfört med administrering vid fasta. Föda förlångsamar dock absorptionen och C_{max} nivåer nås ungefär 1 timme senare jämfört med när individerna fastade. Det finns inga tecken på dosdumpning vid närvaro eller frånvaro av föda.

För patienter som inte kan svälja kapseln kan innehållet strös över mjuk föda, t.ex. äppelmos, och sedan administreras (se avsnitt 4.2).

Distribution

I blodet distribueras metylfenidat och dess metaboliter i plasma (57 %) och erythrocyter (43 %). Bindning av metylfenidat och dess metaboliter till plasmaproteiner är låg (10–33 %). Den skenbara distributionsvolymen är cirka 13 liter/kg efter peroral administrering och 2,23 liter/kg ($2,65 \pm 1,11$ liter/kg för d-MPH och $1,80 \pm 0,91$ liter/kg för l-MPH) efter en intravenös engångsdos till friska vuxna frivilliga. Plasmakoncentrationen av metylfenidat sjunker biexponentiellt efter peroral administrering. Metylfenidat korsar enkelt blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Metabolism av metylfenidat av karboxylesteras CES1A1 är snabb och betydande. Toppkoncentrationer i plasma av den huvudsakliga deesterifierade metaboliten – α -fenyl-2-piperidin-ättiksyra (ritalinsyra) – uppnås cirka 2 timmar efter administrering av metylfenidat och är 30–50 gånger högre än de för den oförändrade substansen (metylfenidat). Elimineringens halveringstid för ritualinsyra är ungefär två gånger så lång som den för metylfenidat och genomsnittlig systemisk clearance är 0,17 liter/timme/kg. Endast små mängder av hydroxylerade metaboliter (t.ex. hydroxymetylfenidat och hydroxyritalinsyra) är påvisbara. Terapeutisk aktivitet verkar i huvudsak bero på huvudföreningen (metylfenidat). Ritualinsyra har inte någon relevant farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Hos vuxna är halveringstiden för metylfenidat i plasma efter administrering av Ritalin kapslar cirka 3,3 timmar. Systemisk clearance efter en intravenös engångsdos av metylfenidat är 0,565 liter/timme/kg ($0,40 \pm 0,12$ liter/timme/kg för d-MPH och $0,73 \pm 0,28$ liter/timme/kg för l-MPH) hos friska vuxna frivilliga.

Efter peroral administrering utsöndrades 78–97 % av dosen i urinen och 1–3 % i feces som metaboliter inom 48–96 timmar. Endast små mängder (< 1 %) av oförändrat metylfenidat återfinns i urinen. Den huvudsakliga dosen utsöndras i urinen som ritualinsyra (60–86 %), troligen pH-oberoende.

Särskilda patientgrupper

Ålder: Det finns ingen påvisbar skillnad i farmakokinetik av metylfenidat mellan hyperaktiva barn (6–13 år) och friska vuxna frivilliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Elimineringsdata från patienter med normal njurfunktion antyder att utsöndring via njurarna av oförändrat metylfenidat knappast skulle minska alls vid nedsatt njurfunktion. Utsöndring av ritualinsyra via njurarna kan dock minska. Eftersom ritualinsyra har liten eller ingen farmakodynamisk aktivitet spelar det en mindre terapeutisk roll.

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.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

Ammoniummetakrylat sampolymer typ B, metakrylsyra – metylmetakrylatsampolymer (1:1), makrogol 6000, sockersfärer (sackaros och majsstärkelse), talk och trietylцитrat

Kapselhölje

Ritalin 10 mg, 40 mg och 60 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), tryckbläck, ljusbrunt

Ritalin 20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Gelatin, titandioxid (E171), tryckbläck, ljusbrunt

Ritalin 30 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

Gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), tryckbläck, ljusbrunt

Tryckbläck, ljusbrunt

Schellack (E904), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddat PP-lock.

Förpackningar: 30 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Straße 1

64646 Heppenheim

Tyskland

Telefon: +46 201 27390

E-Mail: ritalin.medinfo.SE@infectopharm.com

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 41556
20 mg: 20607
30 mg: 20608
40 mg: 20609
60 mg: 50408

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 mg: 2010-08-27/2014-09-20
20 mg, 30 mg, 40 mg: 2005-06-15/2010-06-15
60 mg: 2014-10-09/2019-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-10