FASS

Methylphenidate Mylan

Mylan

Depottablett 18 mg

(Gulaktiga till gula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter på 6,3 mm)

Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

centralt verkande sympatometika

Aktiv substans:

Metylfenidat

ATC-kod:

N06BA04

Läkemedel från Mylan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Methylphenidate Mylan depottablett 18 mg, 27 mg, 36 mg och 54 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-12-14.

Indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

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

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare specialiserad på behandling av ADHD, såsom en specialistläkare i barn- och ungdomsmedicin, barn- och ungdomsneurologi med habilitering, barn- och ungdomspsykiatri, psykiatri eller rättspsykiatri.

Speciella diagnostiska överväganden för ADHD hos barn

Diagnos ska ställas enligt de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Bestyrkande från tredje part är önskvärt och diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

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

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

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

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

Speciella diagnostiska överväganden för ADHD hos vuxna

Diagnos ska ställas enligt de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en fullständig anamnes och utvärdering av patienten.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test.
Vuxna med ADHD har ett symtommönster karakteriserat av rastlöshet, otålighet och ouppmärksamhet. Symtom som hyperaktivitet tenderar att minska med stigande ålder, troligen genom anpassning, centrala nervsystemets utveckling och självmedicinering. Symtom som ouppmärksamhet är mer uttalade och har en större påverkan på vuxna med ADHD. Diagnosticering av vuxna ska innehålla en strukturerad patientintervju för att fastställa aktuella symtom. Förekomst av ADHD i barndomen krävs och behöver fastställas retrospektivt (genom patientjournaler, eller om detta inte finns att tillgå, genom lämpliga och strukturerade instrument/intervjuer). Bestyrkande från tredje part är önskvärt och behandling bör inte påbörjas när verifieringen av ADHD-symtom i barndomen är osäker. Diagnos ska inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom. Beslutet att använda stimulantia hos vuxna måste baseras på en mycket grundlig bedömning och diagnos ska inkludera måttlig eller svår funktionsnedsättning på minst två områden (till exempel socialt, studierelaterat och/eller yrkesrelaterat) som påverkar flera aspekter av individens liv.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Glaukom.
- Feokromocytom.

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

Dosering

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av en läkare specialiserad på behandling av ADHD, såsom en specialistläkare i barn- och ungdomsmedicin, barn- och ungdomsneurologi med habilitering, barn- och ungdomspsykiatri, psykiatri eller rättspsykiatri.

Undersökningar före behandling

Hos vuxna som inte tidigare har behandlats med metylfenidat, och om så krävs enligt nationell praxis, behövs rådgivning med kardiolog innan behandlingen påbörjas för att kontrollera frånvaron av kardiovaskulära kontraindikationer.
Före förskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Fortgående monitorering

Tillväxt, psykisk status och kardiovaskulär status ska monitoreras kontinuerligt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad.
- Längd, vikt och aptit hos barn ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Vikt ska journalföras regelbundet hos vuxna.
- Utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar ska monitoreras vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök.

Patienterna ska monitoreras beträffande risk för olovligt bruk, felanvändning och missbruk av metylfenidat.

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos.

För dosering som inte är tillämplig med detta läkemedel finns andra styrkor och andra läkemedel.

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

Maximal daglig dos av Methylphenidate Mylan är 54 mg till barn.
Maximal daglig dos av Methylphenidate Mylan är 72 mg till vuxna.

Dosering

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

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

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

Tabell 1: Rekommenderad dosering vid övergång från andra metylfenidathydroklorid-produkter till Methylphenidate Mylan

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

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

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)
Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Hos barn och ungdomar avslutas metylfenidatbehandling vanligtvis under eller efter puberteten. Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till patienter med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel.

Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av patientens tillstånd (hos barn företrädesvis under skollov). Förbättring kan bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

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

Särskilda populationer

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

Nedsatt leverfunktion
Metylfenidat har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion
Metylfenidat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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

Administreringssätt

Methylphenidate Mylan tas oralt en gång om dagen på morgonen.
Methylphenidate Mylan kan ges oberoende av måltid (se avsnitt Farmakokinetik).

Methylphenidate Mylan 18 mg depottabletter
Methylphenidate Mylan skall sväljas hela tillsammans med vätska och får inte tuggas, delas eller krossas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Methylphenidate Mylan 27 mg, 36 mg och 54 mg depottabletter
Tabletten kan delas i två lika stora doser. Methylphenidate Mylan skall sväljas tillsammans med vätska och får inte tuggas eller krossas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

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

Långtidsbehandling (mer än 12 månader)
Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Hos barn och ungdomar avslutas metylfenidatbehandling vanligtvis under eller efter puberteten. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten Dosering och Varningar och försiktighet med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt (barn),

vikt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar. Psykiska störningar som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller röst-tics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragenhet eller uttalad perseveration.

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

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

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

Kardiovaskulär status
För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign 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 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. Ökningar i diastoliska och systoliska blodtrycksvärden observerades även i kliniska studier på vuxna patienter med ADHD. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är inte känd. Risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa kliniska studier, speciellt då behandling under barnaålder eller ungdomsålder fortsätts i vuxen ålder. **Försiktighet är indicerat vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens.** Se avsnitt Kontraindikationer för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerat.

Kardiovaskulär status ska noggrant övervakas. Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad.
Behandlingen med metylfenidat ska avbrytas hos patienter som vid upprepade mätningar haft takykardi, arytmi eller ökat systoliskt blodtryck (> 95 percentilen) och remiss till en kardiolog ska övervägas.

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

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelser eller andra allvarliga hjärtproblem
Plötslig död har rapporterats i samband med användning av CNS-stimulerande medel vid normala doser hos patienter, varav somliga hade kardiella strukturavvikelser eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, rekommenderas inte stimulantia till

patienter med kända kardiella strukturavvikelser, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar eller andra allvarliga hjärtproblem, vilka kan göra dem extra sårbara för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulerande läkemedel.

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

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

Cerebrovaskulära rubbningar
Se avsnitt Kontraindikationer 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, känslobortfall, svaghet, paralys och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

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

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

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

Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom
Metylfenidat kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

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

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Aggression har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt Biverkningar). Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppträdande eller förvärring av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök. Läkaren bör utvärdera behovet av justering av behandlingen hos patienter som uppvisar beteendeförändringar och vara uppmärksam på att upp- eller nedtitrering av dosen kan vara lämplig. Utsättande av behandlingen kan övervägas.

Självmordstendens

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

Tics

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärring av motoriska och verbala tics. Förvärring av Tourettes syndrom har också rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom bör föregå användning av metylfenidat. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av tics under behandlingen med metylfenidat. **Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Ångest, agitation eller spänningar

Ångest, agitation och spänningar har rapporterats hos patienter som behandlas med metylfenidat (se avsnitt Biverkningar). Metylfenidat förknippas även med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänningar. Ångest har lett till utsättning av metylfenidat hos vissa patienter. Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska **kontrollerasregelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Bipolära sjukdomar

Särskild försiktighet bör 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 samtidiga depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av självmord, bipolär sjukdom och depression. **Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt Dosering). Patienterna ska övervakas med avseende på symtom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.**

Tillväxt

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

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

Tillväxten ska kontrolleras under behandling med metylfenidat; längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram. För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas. Hos vuxna ska vikten kontrolleras regelbundet.

Epileptiska anfall

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Metylfenidat kan sänka 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.

Priapism

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

Användning med serotonerga läkemedel

Serotonergt syndrom har rapporterats efter samtidig administrering av metylfenidat med serotonerga läkemedel. Om samtidig användning av metylfenidat och ett serotonergt läkemedel är berättigad är det viktigt att genast känna igen symtomen på serotonergt syndrom. Dessa symtom kan omfatta mentala förändringar (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter, stelhet), och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Vid misstanke om serotonergt syndrom måste behandlingen med metylfenidat avbrytas så snart som möjligt.

Missbruk, felanvändning och olovligt bruk

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

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

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

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotssyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska alla tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD.

Försiktighet ska iakttas hos emotionellt labila patienter såsom de med tidigare drog- eller alkoholberoende, eftersom sådana patienter kan öka dosen på eget initiativ.

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

Utsättning av behandling

Noggrann övervakning krävs när läkemedlet 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 uppträda.

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

Val av läkemedelsform av metylfenidat
Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration.

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

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 Biverkningar).

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

Methylphenidate Mylan 18 mg depottabletter
På grund av depot-formuleringen av tabletten ska Methylphenidate Mylan endast användas av patienter som kan svälja tabletten hel. Patienterna ska informeras om att Methylphenidate Mylan måste sväljas hel med hjälp av vätska. Tabletten får inte tuggas, delas eller krossas.

Methylphenidate Mylan 27 mg, 36 mg och 54 mg depottabletter
Tabletten kan delas i två lika stora doser. Patienterna ska informeras om att Methylphenidate Mylan måste sväljas med hjälp av vätska. Tabletten får inte tuggas eller krossas.

Methylphenidate Mylan innehåller sackaros och natrium
Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

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

Interaktioner

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

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel mot hypertoni
Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

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

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 Kontraindikationer).
Alkohol
Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. In-vitro data tyder på att alkoholkoncentrationer över 10 % ökar den kumulativa frisättningen av metylfenidat från metylfenidat-tabletter. Den kliniska betydelsen av detta fynd för exponeringen av metylfenidat efter oralt intag av metylfenidat-tabletter i kombination med alkohol är okänd. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

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

Halogenerade anestesimedel
Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtryck och hjärtfrekvens under operationen. Om operation är planerad ska metylfenidat inte användas på operationsdagen.

Centralt verkande alfa-2-agonister (t.ex klonidin)
Allvarliga biverkningar, inklusive plötslig död, har rapporterats vid samtidig användning av metylfenidat och klonidin. Säkerheten vid långtidsbehandling av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

Dopaminerga läkemedel
Försiktighet rekommenderas vid administrering av metylfenidat tillsammans med dopaminerga läkemedel, inklusive antipsykotika.

På grund av att en dominerande verkan av metylfenidat är ökning av extracellulära dopaminnivåer kan metylfenidat vara förbundet med farmakodynamiska interaktioner när det ges tillsammans med direkta och indirekta dopminagonister (inklusive DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

Graviditet

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

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

Djurstudier har gett bevis för reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för modern (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

Det finns inga data på människa angående effekten av metylfenidat på fertilitet.
Inga relevanta effekter har observerats i icke-kliniska studier.

Trafik

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

Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier på barn, ungdomar och vuxna och i spontanrapporter efter godkännandet för försäljning av metylfenidat samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt

mellan metylfenidat-depottabletter och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Frekvensen av biverkningar som listas nedan definieras enligt följande:
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifråntillgängliga data)

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit, övre luftvägs-infektion[#], bihåle-inflammation[#]				
Blodet och lymfsystemet					Anemi[†], leukopeni[†], trombo-cytopeni, trombocyto-penisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslig-hets-reaktioner som angioneurotiskt ödem, anafyl-aktiska reaktioner, öron-svullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus, utslag och eruption			
Metabolism och nutrition*		Anorexi, minskad aptit[†], måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt				

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		under långvarig användning hos barn*				
Psykiska störningar*	Sömnlöshet, nervositet	affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest*†, depression*#, irritabilitet, onormalt beteende, humörsvängningar, tics*, initial sömnlöshet#, nedstämdhet#, minskad libido#, spänning#, bruxism^, panikattack#	Psykotiska tillstånd*, hörsel-, syn- och känsel-hallucination*, ilska, självmordstankar*, humörför-ändring, rastlöshet, gråtmildhet, förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, logorré, spändvaksamhet, sömnstörningar	Mani*†, des-orienterin g, libidostörningar, förvirringstillstånd†	Självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*†, övergående depressiv sinnesstämning, onormala tankar, apati†, repetitiva beteenden, överfokus-ering	Vanföre-ställningar*†, tanke-störningar*, beroende, fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formul-eringar med omedelbar frisättning
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens, parestesi#, spänningshuvudvärk#	Sedation, tremor†, letargi#		Konvulsion, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom (RIND), malignt neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats roll är därför oklar).	Cerebro-vaskulära störningar*† (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebro-vaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän†, stamning
Ögon						Mydriasis

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Ackom-modations-störning #	Dimsyn†, torra ögon#	Svårigheter att ackom-modera, försämrad syn, diplopi		
Öron och balansorgan		Vertigo#				
Hjärtat*		Arytmi, takykardi, hjärtklappning	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt	Supra-ventrikulär takykardi, bradykardi, ventrik-ulära extra-systolier†, extra-systolier†
Blodkärl*		Hypertoni	Värmevallningar#		Cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla, Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné†			Epistaxis
Magtarm-kanalen		Övre buksmärta, diarré, illamående†, bukbesvär, kräkningar, muntorrhet†, dyspepsi#	Förstoppning			
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninamino-transferas#	Ökning av lever-enzymer		Onormal leverfunktion inklusive akut leversvikt och leverkoma, ökning av alkaliska fosfater och bilirubin† i blodet	

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, klåda, utslag, urtikaria, hyper-hidros†	Angio-neurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelspänning#, muskelspasm#	Myalgi†, muskel-ryckningar		Muskelkramp	Trismus^
Njurar och urinvägar			Hematuri, pollakisuri			Inkontinens
Reproduktions-organ och bröstkörtel		Erektil dysfunktion#		Gyneko-masti		Priapism*, kraftig och förlängd erektion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		Pyrexi, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn *, trötthet†, irritabilitet#, nervositet#, asteni#, törst#	Bröstsmärta		Plötslig kardiell död*	Obehags-känsla i bröstet†, hyper-pyrexi
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning*	Blåsljud på hjärtat*		Minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

* Se avsnitt Varningar och försiktighet

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat från depotberedningar med förlängd verkan beaktas.

Tecken och symtom
Akut överdos, framförallt till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring, hallucinationer, delirium, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrexi, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, hypertoni, mydriasis och torra slemhinnor.

Behandling
Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat.

Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

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

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

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

Farmakodynamik

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

Vuxna behandlade med metylfenidat depottabletter i fyra öppna långtidsstudier under 6 till 12 månader visade förbättring i alla utvärderade effektmått, vilket indikerade en stabil effekt på minskningen av ADHD -symtom över tid. I en öppen studie, genomförd i lokalsamhället, visade behandling med metylfenidat depottabletter i upp till 9 månader en förbättring från studiestart i medelpoängen för skattad global effekt, för både patienter och prövare. I en andra studie, i vilken vuxna med ADHD fick metylfenidat depottabletter i upp till ett år med en genomsnittlig slutlig dosering på 67,4 mg/dag, visades en kliniskt meningsfull förbättring från studiens start i AISRS totalpoäng, med en genomsnittlig ändring på -18,7 vid sista besöket. I en tredje långtidsstudie på 48 veckor, i vilken vuxna med ADHD fick metylfenidat depottabletter med en genomsnittlig slutlig dosering på 46,6 mg/dag, visades en förändring i genomsnittlig DSM-IV CAARS totalpoäng för ADHD-symtom på -17,2 från studiens start till slut. I den fjärde studien utvärderades metylfenidat depottabletter i en 52 veckor lång öppen studie, där deltagarna tidigare hade genomfört en placebokontrollerad korttidsstudie samt en öppen förlängningsstudie under kort tid. Vuxna med ADHD, behandlade med metylfenidat depottabletter med en genomsnittlig slutlig dosering på 53,8 mg/dag, visade

en stabil effekt över tid i minskningen av ADHD-symtom. Av prövare bedömda symtom på CAARS-skalan förbättrades genom hela den öppna fasen och var lägre vid studiens slut (genomsnittlig reduktion från studiestart var 1,9).

Farmakokinetik

Absorption
Metylfenidat absorberas effektivt. Metylfenidat depottabletter frisätts bifasiskt efter en oral engångsdos (depottabletter bestående av en fas med omedelbar frisättning och en fas med förlängd frisättning). Komponenten med omedelbar frisättning ger en första koncentrationstopp efter 1 till 2 timmar och komponenten med förlängd frisättning ger den andra koncentrationstoppen efter cirka 6 till 8 timmar, varefter plasmanivåerna av metylfenidat successivt sjunker. Metylfenidat depottabletter tas en gång om dagen och minimerar de fluktuationer mellan topp- och bottenkoncentrationer som uppträder med metylfenidat med omedelbar frisättning som tas tre gånger om dagen. Absorptionsgraden för metylfenidat depottabletter, som tas en gång om dagen, är i allmänhet jämförbar med konventionella beredningar med omedelbar frisättning som tas tre gånger dagligen.

Efter administrering av metylfenidat 18 mg depottabletter en gång om dagen till 36 vuxna erhölls följande medelvärden för farmakokinetiska parametrar: C_{max} 3,7 ± 1,0 (ng/ml), T_{max} 6,8 ± 1,8 (tim), AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ng*tim/ml), och $t_{½}$ 3,5 ± 0,4 (tim).

Inga skillnader i farmakokinetiska egenskaper hos metylfenidat depottabletter noterades efter en engångsdos respektive upprepad dosering en gång per dag, vilket tyder på att ingen signifikant ackumulering av aktiv substans äger rum. AUC och $t_{½}$ efter upprepad dosering en gång per dag liknar de värden som erhålls efter en första dos av metylfenidat 18 mg depottabletter.

I bioekvivalensstudierna var metylfenidathydroklorid 54 mg depottabletterna bioekvivalenta med originalprodukten (Concerta® 54 mg depottabletter). Detta kan anses gälla även andra styrkor i produktfamiljen.

Efter administrering av metylfenidat 54 mg depottabletter en gång om dagen till 52 vuxna på fastande mage erhölls följande medelvärden för farmakokinetiska parametrar: $AUC_{(0\text{-}2,5\ h)}$ 12,95 ng/ml*h och $AUC_{(2,5–24\ h)}$ 97,583 ng/ml*h, $C_{max(0\text{-}2,5\ h)}$ 6,6 ng/ml och $C_{max(2,5–24\ h)}$ 11,2 ng/ml, $t_{max(0\text{-}2,5\ h)}$ 1,4 h och $t_{max(2,5–24\ h)}$ 5,3 h.

Efter administrering av metylfenidat depottabletter i engångsdoser om 18 till 72 mg/dag till vuxna, var C_{max} och $AUC_{(0\text{-}inf)}$ för metylfenidat proportionella mot dosen.

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

Metabolism
Hos människa metaboliseras metylfenidat huvudsakligen via de-esterifiering till alfa-fenyl-piperidinättiksyra (PPA, cirka 50 gånger nivån för oförändrad substans) som har föga eller ingen farmakologisk aktivitet.

Metabolismen hos vuxna av metylfenidat depottabletter en gång/dag, uppmätt som metabolisering till PPA, liknar den som noterats för metylfenidat tre ggr/dag. Metabolismen vid enstaka eller upprepad dosering en gång/dag är likartad.

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

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat till människa, återfanns cirka 90 % av radioaktiviteten i urinen. Den metabolit som framförallt återfanns i urinen var PPA som stod för cirka 80 % av dosen.

Effekt av födointag
Inga skillnader avseende farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper hos metylfenidat depottabletter noterades när medlet gavs efter en fettrik frukost eller på fastande mage.

Särskilda patientgrupper

Kön
Hos friska vuxna var medelvärden för dosjusterad $AUC_{(0\text{-}inf)}$ för metylfenidat depottabletter 36,7 ng*tim/ml hos män och 37,1 ng*tim/ml hos kvinnor. Inga skillnader mellan de båda grupperna noterades.

Etnisk bakgrund
Hos friska vuxna som fick metylfenidat depottabletter var värdena för dosjusterad $AUC_{(0\text{-}inf)}$ likartade och oberoende av etnisk tillhörighet. Underlaget kan dock ha varit för litet för att påvisa etniska variationer med avseende på farmakokinetiska egenskaper.

Ålder
Farmakokinetiken för metylfenidat depottabletter har inte studerats hos barn under 6 år. Hos barn 7-12 år har följande farmakokinetik-data uppmätts för metylfenidat depottabletter (medelvärde±standardavvikelsen) efter 18 mg: C_{max} 6,0±1,3 mg/ml, T_{max} 9,4±0,02 h, ja $AUC_{0\text{-}11,5}$ 50,4±7,8; efter 36 mg: C_{max} 11,3±2,6 mg/ml, T_{max} 8,1±1,1 h, och $AUC_{0\text{-}11,5}$ 87,7±18,2; efter 54 mg: C_{max} 15,0±3,8 mg/ml, T_{max} 9,1±2,5 h, och $AUC_{0\text{-}11,5}$ 121,5±37,3.

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

Leverinsufficiens
Erfarenhet av behandling av patienter med leverinsufficiens med metylfenidat depottabletter saknas.

Prekliniska uppgifter

Karcinogenicitet

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Methylphenidate Mylan 18 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 18 mg metylfenidathydroklorid (motsvarande 15,57 mg metylfenidat).
Methylphenidate Mylan 27 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 27 mg metylfenidathydroklorid (motsvarande 23,35 mg metylfenidat).
Methylphenidate Mylan 36 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 36 mg metylfenidathydroklorid (motsvarande 31,13 mg metylfenidat).
Methylphenidate Mylan 54 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 54 mg metylfenidathydroklorid (motsvarande 46,7 mg metylfenidat).

Hjälpämne med känd effekt:
Methylphenidate Mylan 18 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 12,3 mg sackaros.
Methylphenidate Mylan 27 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 15,0 mg sackaros.
Methylphenidate Mylan 36 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 24,6 mg sackaros.
Methylphenidate Mylan 54 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 36,9 mg sackaros.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)
Hypromellos
Talk
Etylcellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Trietylcitrat
Hypromellosacetatsuccinat
Karmellosnatrium
Mikrokristallin celluolsa
Magnesiumstearat
Vattenfri kollodial kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Saltsyra (för justering av pH)

Tablettdragering
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talk
Saltsyra (för justering av pH)

Titandioxid (E171) (endast 18 mg, 36 mg och 54 mg)
Gul järnoxid (E172) (endast 18 mg och 27 mg)
Röd järnoxid (E172) (endast 54 mg tabletter)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.
Methylphenidate Mylan 18 mg depottabletter
Gulaktiga till gula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter på 6,3 mm.
Methylphenidate Mylan 27 mg depottabletter
Gula, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter på 10,3 x 4,8 mm med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.
Methylphenidate Mylan 36 mg depottabletter
Vita till nästan vita, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter på 11,3 x 5,3 mm med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.
Methylphenidate Mylan 54 mg depottabletter
Rödaktiga till röda, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter på 13,3 x 6,4 mm med brytskåra på båda sidor. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Depottablett 18 mg Gulaktiga till gula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter på 6,3 mm
30 tablett(er) burk, 254:79, F
Depottablett 27 mg Gula, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter på 10,3 x 4,8 mm med brytskåra på båda sidor.
30 tablett(er) burk, 254:84, F
Depottablett 36 mg Vita till nästan vita, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter på 11,3 x 5,3 mm med en brytskåra på båda sidor. Tabletten kan delas i två lika stora doser.
30 tablett(er) burk, 311:82, F
Depottablett 54 mg Rödaktiga till röda, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter på 13,3 x 6,4 mm med en brytskåra på båda sidor. Tabletten kan delas i två lika stora doser.
30 tablett(er) burk, 213:44, F