

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## **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: 56 mg sackaros

Ritalin 20 mg: 113 mg sackaros

Ritalin 30 mg: 169 mg sackaros

Ritalin 40 mg: 226 mg sackaros

Ritalin 60 mg: 339 mg sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELSFORM**

### *Hård kapsel med modifierad frisättning*

Ritalin 10 mg: 18,0 mm, ljusbrun, tryckt NVR på kapselöverdelen och R10 på en vit kapselunderdel

Ritalin 20 mg: 18,0 mm, vit, tryckt NVR på kapselöverdelen och R20 på kapselunderdelen.

Ritalin 30 mg: 18,0 mm, gul, tryckt NVR på kapselöverdelen och R30 på kapselunderdelen.

Ritalin 40 mg: 19,4 mm, ljusbrun, tryckt NVR på kapselöverdelen och R40 på kapselunderdelen.

Ritalin 60 mg: 23,3 mm, ljusbrun, tryckt NVR på kapselöverdelen och R60 på en gul kapselunderdel

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### **ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)**

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

Långverkande Ritalin kapslar är indicerade för behandling av ADHD hos vuxna som en del i det totala behandlingsprogrammet.

#### **Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos barn**

Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn. 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 hos barnets symtom. Användning av metylfenidat ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt förskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

### **Särskilda diagnostiska överväganden för ADHD hos vuxna**

Behandlingen ska ske under överinseende av en specialist på beteendestörningar såsom psykiatriker och rättspsykiatriker. Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD

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

Ouppmärksamhetssymtom är mer framträdande och har större inverkan på vuxna med ADHD. Diagnos av vuxna ska omfatta en strukturerad patientintervju för att fastställa aktuella symtom. Förekomst av ADHD i barndomen är ett krav och ska fastställas retrospektivt (enligt patientens journal och om inte tillgänglig genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). 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 initieras och följas upp av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar. För vuxna ska behandlingen påbörjas under överinseende av en specialist på behandling av beteendestörningar såsom psykiatriker och rättspsykiatriker.**

### **Undersökningar före behandling:**

Före förskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulär status

inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död och, hos barn, noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### **Fortgående monitorering:**

Tillväxt, psykisk status och kardiovaskulär status ska kontrolleras kontinuerligt (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad
- Längd, vikt och aptit ska journalföras hos barn minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram
- Vikt ska journalföras regelbundet hos vuxna
- Utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar ska monitoreras vid 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 – barn/ungdomar och vuxna**

Dosen ska titreras individuellt. Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering för barn ska påbörjas med lägsta möjliga dos.

Behandling som uppnår tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör användas.

Om symtomen förvärras eller biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen utsättas om nödvändigt.

Tidpunkten för intaget kan anpassas efter patientens individuella behov, men då det kan orsaka sömnstörningar bör intaget inte ske för sent på morgonen.

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

### **Barn (6 års ålder och över)**

Långverkande Ritalin kapslar ges peroralt en gång om dagen på morgonen. Den rekommenderade inledningsdosen är 1 kapsel Ritalin 20 mg. När klinikern anser att en lägre dos är lämplig kan patienten påbörja behandlingen med Ritalin kapsel 10 mg alternativt rekommenderas att börja med vanlig kortverkande tablett Ritalin 10 mg och successivt höja enligt rekommendationer för den beredningen. Maximal daglig dos av metylfenidat är 60 mg.

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

För- och nackdelar med en låg kvälldos av kortverkande Ritalin tablett bör övervägas avseende insomningssvårigheter.

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

## **Vuxna**

Långverkande Ritalin kapslar ges peroralt en gång dagligen, vanligtvis på morgonen.

Endast långverkande Ritalin kapslar ska användas för behandling av ADHD hos vuxna. Dostitrering kan påbörjas vid 20 mg. En maximal daglig dos om 80 mg skall inte överskridas. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp för andra beredningsformer av Ritalin.

**Patienter som är nyinsatta på metylfenidat** (se avsnitt 5.1): Den rekommenderade inledningsdosen hos patienter som för närvarande inte behandlas med metylfenidat är 1 kapsel Ritalin 20 mg dagligen. För vuxna kan dosen justeras med 20 mg intervall från vecka till vecka.

**Patienter som övergår från behandling med Ritalin under ungdomen till vuxen ålder:** Behandling kan fortsätta med samma dagliga dos. Om patienten tidigare behandlades med kortverkande tabletter ska en övergång till lämplig rekommenderad dos av långverkande Ritalin kapslar ske (se "Övergång till behandling med långverkande Ritalin kapslar" nedan).

## **Administreringsätt**

Ritalin kan tas med eller utan föda. Kapslarna sväljs vanligen hela, alternativt kan kapselinnehållet strös ut över en mindre mängd föda, t ex äppelmos.

Födan som blandas med kapselinnehållet får inte vara varm eftersom det kan påverka beredningsformens specifika egenskaper. Blandningen av föda och läkemedel ska omedelbart intas i sin helhet och får inte sparas.

Kapselinnehållet får inte krossas, tuggas eller delas upp på flera behandlingstillfällen.

### **Övergång till behandling med långverkande Ritalin kapslar**

Långverkande Ritalin kapslar 20 mg givet som daglig engångsdos och kortverkande tabletter Ritalin 10 mg givet 2 gånger dagligen har samma biotillgänglighet.

Rekommenderad dos av långverkande Ritalin kapsel ska överensstämma med den totala dagliga dosen av kortverkande tabletter och ska inte överskrida 60 mg för barn eller 80 mg för vuxna. Exempel ges i tabell 1.

**Tabell 1**

<i>Tidigare dos av Ritalin tabletter</i>	<i>Rekommenderad dos av Ritalin kapslar</i>
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



Vid behov av annan dosering ska val av initialdos göras baserat på klinisk bedömning. Dosen av långverkande Ritalin kapslar justeras därefter i steg om 10 mg, upp till verksam dosnivå.

### **Dosminskning och utsättning**

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

### **Långtidsbehandling (mer än 12 månader)**

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

### **Äldre**

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**

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

## **Nedsatt leverfunktion**

Ritalin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas för dessa patienter.

## **Nedsatt njurfunktion**

Ritalin har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas 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 hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyroidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning.
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom,

kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och channelopathy (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler).

- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskulit eller stroke.

## 4.4 Varningar och försiktighet

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

### Långtidsbehandling (mer än 12 månader)

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

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till patienter med ADHD ska regelbundet

omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av barnets tillstånd (företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

### **Kardiovaskulär status**

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

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

känd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier.

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

### **Felanvändning och kardiovaskulära händelser**

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

## **Cerebrovaskulära rubbningar**

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

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

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

## **Psykiska störningar**

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

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

### **Förvärrande av existerande psykotiska eller maniska symtom**

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

### **Uppträdande av nya psykotiska eller maniska symtom**

Behandlingsutlösta psykotiska symtom

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

### **Aggressivt eller fientligt beteende**

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

### **Själv mordstendens**

Patienter som utvecklar 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. 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) 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 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 metylfenidatprodukter, främst i samband med ändring av behandlingsregimen för metylfenidat. Patienter som får onormalt långvariga eller frekventa och smärtsamma erektioner ska söka vård omedelbart.

### **Tillväxt**

Måttligt nedsatt viktökning och fördröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat. Viktminskning har rapporterats vid behandling av vuxna med långverkande Ritalin kapslar.

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

**Tillväxten hos barn 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 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. Vid ökning av anfallsfrekvensen eller om anfall uppträder för första gången ska metylfenidat sättas ut.

### **Missbruk, felanvändning och avvikande användning**

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

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

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

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotsyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande

läkemedelsmissbruk ska alla tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD. Försiktighet ska iakttas hos emotionellt labila patienter såsom de med tidigare drog- eller alkoholberoende, eftersom sådana patienter kan öka dosen på eget initiativ.

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

### **Utsättning av behandling**

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

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

### **Trötthet**

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

### **Hjälpämnen:**

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

### **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.

### **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.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### ***Farmakokinetiska interaktioner***

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet iakttas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster. Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och

l-enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

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

### ***Farmakodynamiska interaktioner***

#### **Läkemedel mot hypertoni**

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

#### **Blodtryckshöjande läkemedel**

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

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

#### **Alkohol**

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, 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 DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Det finns en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med metylfenidat.

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

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

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

### **Amning**

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

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

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

### **Fertilitet**

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

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)



Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit	Gastroenterit <sup>3</sup>			
Blodet och lymfsystemet					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvull			

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			nad, vesikulös a tillstånd, exfoliativ a tillstånd, urtikaria, pruritus <sup>1</sup> och utslag <sup>1</sup>			
<b>Metabolism och nutrition</b> <b>1</b>	Minskad aptit <sup>2</sup>	Anorexi, måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt under långvarig användning hos barn <sup>1</sup>				

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Psykiska störningar<sup>1</sup></b>	Sömnlöshet, nervositet	Anorexi, affektlabilitet, aggression <sup>1</sup> , agitation <sup>1</sup> , ångest <sup>1</sup> , depression <sup>1</sup> , irritabilitet, onormalt beteende, rastlöshet <sup>2</sup> , sömnstörningar <sup>2</sup> , nedsatt libido <sup>3</sup> , panikattack <sup>3</sup> , stress <sup>3</sup>	Psykotiska tillstånd <sup>1</sup> , hörsel-, syn- och känselhallucinationer <sup>1</sup> , ilska, självmords-tankar <sup>1</sup> , humörförändring, humörsvängningar, gråtmildhet, tics <sup>1</sup> , förvärrande av befintliga tics eller Tourette	Mani <sup>1</sup> , desorientering, libidostörningar	Självmords-försök (inklusive fullbordade självmord) <sup>1</sup> , övergående depressiva sinnestämmningar <sup>1</sup> , onormala tankar, apati, repetitiva beteenden, överfokusering	Vanföreställningar <sup>1</sup> , tankestörningar <sup>1</sup> , förvirringstillstånd, fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbara frisättning, logorré

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			Syndrom <sup>1</sup> , spänd vaksamhet, anspänning <sup>3</sup>			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Tremor <sup>2</sup> , yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedation, akatisi <sup>3</sup>		Konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallsymtom, malignt neuroleptika-syndrom (NMS; rapporterna var	Cerebrovas-kulära störningar <sup>1</sup> (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovas-kulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfa

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. (Metylfenidats roll är därför oklar.)	II <sup>1</sup> , migrän
Ögon			Diplopi, dimsyn	Svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar		
Hjärtat <sup>1</sup>		Arrytmi, takykardi,	Bröstsmärta	Angina pectoris		Supraventrikulär takykardi

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		hjärtklappning			Hjärtstillstånd, hjärtinfarkt	, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier
<b>Blodkärl<sup>1</sup></b>		Hypertoni, perifer kyla <sup>2</sup>			Cerebral arterit och/eller ocklusion, Raynauds fenomen	
<b>Andningsvägar, bröstkor och mediastinum</b>		Hosta, smärta i svalg/strupe, dyspné <sup>2</sup>				
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående <sup>2</sup> ,	Buksmärta, diarré,	Förstoppning			

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	muntorrhet <sup>2</sup>	magbesvär och kräkningar, dyspepsi <sup>3</sup> , tandvärk <sup>3</sup>				
<b>Lever och gallvägar</b>			Ökning av leverenzymmer		Onormal leverfunktion inklusive leverkomma	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hyperhidros <sup>2</sup> alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Makulära utslag, erytem	Erytema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	
<b>Muskuloskeletala</b>		Artralgi	Myalgi, muskelry		Muskelkramp	

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
systemet och bindväv			ckningar, muskels pänningar <sup>3</sup>			
Njurar och urinvägar			Hematuri			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti		Erektildysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erektion
Allmänna symtom och/eller symtom		Pyrexia, tillväxt-fördröjning under långvarig användning hos barn <sup>1</sup> , nervositets	Bröstsmärta		Plötslig kardiell död <sup>1</sup>	Obehagskänsla i bröstet, hyperpyrexia



Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
vid administreringsstället		känsla <sup>3</sup> , trötthet <sup>2</sup> , törst <sup>3</sup>				
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning) <sup>1</sup> , viktminskning <sup>1</sup>	Blåsljud på hjärtat <sup>1</sup> , ökning av leverenzymmer		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

<sup>1</sup> Se avsnitt 4.4

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

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

## Biverkningar vid långtidsexponering hos vuxna

Totala frekvensen biverkningar och vissa specifika biverkningar ökade med tiden för exponering hos vuxna, Minskad vikt inträffade hos 0,7% ( $\leq 2$  månader), 5,6% ( $> 6$  månader) och 7,4% ( $> 12$  månader) av patienterna. En signifikant viktminskning  $\geq 7\%$  sågs hos 13,8% av patienterna i Period 3 (under den 6 månader långa underhållsperioden) jämfört med *baseline* i den pivotala studien för vuxna (se avsnitt 5.1).

Sömnlöshet/initial sömnlöshet/sömnstörningar ökade vid långtidsbehandling  $> 12$  månader. Incidensen av nedstämdhet ökade något över tid (4,8% för perioderna  $< 2$  månader, 4,5% för  $> 6$  månader och 6,6%  $> 12$  månader) medan depression minskade över tid (0% efter  $> 12$  månader).

Incidensen av högt blodtryck ökade också något vid långtidsexponering: från 2,1% vid exponering  $< 2$  månader till 5,1% vid exponering  $> 12$  månader. Genomsnittlig förändring i hjärtfrekvens ökade från 2,4 slag per minut (bpm) (exponering  $< 2$  månader) till 4,9 respektive 4,8 bpm (exponering  $> 6$  månader respektive exponering  $> 12$  månader).

Incidensen av takykardi och hjärtklappning ökade något vid långtidsexponering (takykardi: 4,8% vid exponering  $< 2$  månader och 6,6% vid exponering  $> 12$  månader; hjärtklappning 6,9% vid exponering  $< 2$  månader och 9,6% vid exponering  $> 12$  månader). Vid *baseline* var procentandelen av patienterna med hjärtfrekvens  $> 100$  bpm mycket liten (0,4% i gruppen med aktiv behandling och 0,6% i placebogrupper), medan 11,3% av patienterna under korttidsbehandling med långverkande Ritalin kapslar med normal

hjärtfrekvens vid *baseline* utvecklade ett högsta värde för hjärtfrekvens > 100 bpm vid åtminstone ett av besöken (och endast 2,2% i placebogruppern).

Under långtidsbehandling utvecklade 8,6% av patienterna med aktiv behandling och med normal hjärtfrekvens vid *baseline* ett högsta värde för hjärtfrekvens > 100 bpm vid åtminstone ett av besöken jämfört med 3,4% av patienterna med normal hjärtfrekvens vid *baseline* i placebogruppern.

### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **4.9 Överdoser**

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

### **Tecken och symtom**

Akut överdos av metylfenidat, framförallt till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori,

förvirring, hallucinationer, delirium, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrexia, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, hypertoni, mydriasis, torra slemhinnor och rabdomyolys.

### ***Behandling***

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

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

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

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

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Psykostimulantia

ATC-kod: N06BA04

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 farmakologiskt mer aktiv än l-isomeren.

### *Kliniska studier - barn*

För att jämföra effekten av långverkande Ritalin 20 mg kapslar med en annan metylfenidatberedning med modifierad frisättning genomfördes två placebo-kontrollerade studier under klassrumsliknande betingelser på barn i åldern 6-12 år med diagnostiserad ADHD (DSM-IV).

I den första studien (n=36), som pågick 8 timmar, visade långverkande Ritalin 20 mg kapslar statistiskt signifikant större förbättring av den primära effektvariabeln, SKAMP rating scale Attention AUC<sub>0-4 h</sub>, jämfört med 18 mg av jämförelseprodukten metylfenidat.

I den andra studien (n=54), som pågick 12 timmar, visade långverkande Ritalin 20 mg numeriskt större förbättring jämfört med ursprungsvärdet av den primära effektvariabeln, SKAMP rating scale Attention efter 2 timmar, jämfört med 18 mg av jämförelseprodukten metylfenidat. Denna förbättring noterades också vid 1, 3 och 4 timmar jämfört med ursprungsvärdet. I tillägg visade både långverkande Ritalin 20 mg och långverkande Ritalin 40 mg kapslar statistiskt signifikant förbättring av den primära effektvariabeln, SKAMP rating scale Attention vid 2 timmar, jämfört med 36 mg av jämförelseprodukten metylfenidat.

### *Kliniska studier - vuxna*

Långverkande Ritalin kapslar har utvärderats i en kombinerad grundstudie över kort och lång tid bestående av tre perioder (Period 1 = 9 veckors korttidsbehandling, Period 2 = 5 veckors öppen behandling med 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. Studien var designad att:

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

2) Utvärdera bibehållen effekt av långverkande Ritalin kapslar hos vuxna med ADHD i en 6-månaders, dubbelblind, randomiserad utsättningsstudie (period 3).

### *Effekt*

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 Improvement-Severity), patientskattad ASRS (Adult Self-Rating Scale) och observatörskattad CAARS O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version). Resultaten var till förmån för långverkande Ritalin kapslar jämfört med placebo vid alla bedömningstillfällen under period 1.

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

		Långverka nde Ritalin kapslar 40 mg	Långverka nde Ritalin kapslar 60 mg	Långverka nde Ritalin kapslar 80 mg	Placebo
Förbättrin g av DSM- IV ADHD RS från <i>baseli</i> <i>ne</i>	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	
	N	151	146	148	152

Förbättrin g av totala e (LS)**	Medelvärde 5,89	4,9	6,47	3,03
SDS poäng från <i>baseli</i> *	p-värde*** 0,0003	0,0176	<0,0001	
<i>ne</i>	Signifikans 0,0167	0,0208	0,0313	
	- nivå***			

\*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 *baseline* för totala DSM-IV ADHD RS poäng och totala SDS poäng som kovariat.

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

\*\*\*\*p-värdet avser jämförelse mot placebo

Bibehållen effekt utvärderades genom att mäta procentandel av behandlingssvikt med långverkande 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) jämfört med placebo		
	Långverkande Ritalin kapslar (samtliga styrkor) N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Oddsquot (95% CI)	P-värde* (signifikansnivå**)
Behandlingsvikt	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Ingen behandlingssvikt	277 (78,7)	58 (50,4)		

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

\*\*Signifikansnivå = final dubbelsidig signifikansnivå (alfa) för testet efter utökad *gatekeepingprocedure*.

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 utsättningsymtom 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 placebogrupper. 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.

### *Säkerhet*

Säkerhetsprofilen för långverkande Ritalin kapslar förändrades inte med längre behandlingstider för vuxna patienter, men frekvensen av vissa biverkningar ökade med tiden för exponering enligt observationer från förlängningsstudien (se avsnitt 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ritalin innehåller racematet av metylfenidat, vilket består av lika delar d-metylfenidat och l-metylfenidat. Lösligheten i vatten av racematet är >100 mg/ml.

### *Absorption*

Metylfenidat absorberas snabbt. Efter oral administrering av Ritalin kapslar till vuxna, upplöses de snabbverkande kornen i kapseln och ger en initial maximal koncentration vid ca 1 till 2 timmar.

Metylfenidatet som ingår i de modifierade kornen löses upp beroende på pH efter några timmar och genererar en andra topp i plasmakoncentrationen vid 5 till 7 timmar efter administrering.

Tidskurvan för plasmakoncentrationen av metylfenidat vid intag av Ritalin kapslar är mycket lik den profil som observeras efter det att två kortverkande Ritalin tabletter intagits med 4 timmars intervall.

Efter administrering av Ritalin kapslar 20 mg en gång dagligen till barn med ADHD, är medelvärdet av de farmakokinetiska

parametrarna:  $C_{\max 0-4}$   $10,3 \pm 5,10$  ng/ml,  $C_{\max 4-11}$   $10,3 \pm 5,92$

ng/ml,  $t_{\max 0-4}$   $2 \pm 0,8$  timmar,  $t_{\max 4-11}$   $6,4 \pm 1,7$  timmar,  $AUC_{0-\infty}$

var  $84,2 \pm 65,3$  ng.h/ml.

Inga relevanta skillnader i farmakokinetiken av Ritalin efter engångsdos och upprepad dosering observerades, vilket tyder på att ingen signifikant ackumulering av läkemedlet äger rum.

### *Distribution*

Plasmakoncentrationen av metylfenidat sjunker biexponentiellt efter peroral administrering. Plasma- proteinbindningen av metylfenidat är ca 15 %. Distributionsvolymen vid steady-state efter en intravenös engångsdos är 2,23 l/kg ( $2,65 \pm 1,1$  l/kg för d-metylfenidat och  $1,80 \pm 0,91$  l/kg för l-metylfenidat).

### *Metabolism*

Hos människa metaboliseras metylfenidat huvudsakligen via de-esterifiering till alfa-fenyl-piperidinättiksyra (ritalinsyra), vilken inte har någon relevant farmakologisk aktivitet.

### *Eliminering*

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

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat utsöndrades ca 90 % av dosen i urinen och 1-3% i faeces som metaboliter inom 48-96 timmar. Endast små mängder av ometaboliserat metylfenidat (<1%) återfinns i urinen.

Huvudmetaboliten är ritalinsyra (89 % av en intravenös dos utsöndras inom 16 timmar), återstoden består av farmakologiskt mindre aktiva metaboliter.

### *Effekt av födointag*

Intaget av en fettrik frukost tillsammans med Ritalin kapslar hade ingen kliniskt relevant effekt på total exponering av metylfenidat (AUC) eller på  $C_{\max}$ . Föda förlångsammare dock absorptionen och  $C_{\max}$  nivåer nås ungefär 1 timme senare jämfört med när individerna fastade. Variabiliteten i  $t_{\max}$  (tiden för första och andra  $C_{\max}$ ) ökar med fettrik frukost.

### *Särskilda patientgrupper*

**Kön:** Det föreligger ingen relevant skillnad i farmakokinetiska parametrar mellan manliga och kvinnliga frivilliga friska eller patienter.

### *Etnisk bakgrund*

Värdena för dosanpassad AUC för metylfenidat är överensstämmande för alla etniska grupper. Underlaget kan dock vara för litet för att påvisa etniska variationer med avseende på farmakokinetiska egenskaper.

### *Ålder*

Det finns ingen påvisbar skillnad i farmakokinetik mellan hyperaktiva barn och friska frivilliga. Farmakokinetiska egenskaper för metylfenidat har inte studerats på barn under sex år eller för vuxna äldre än 65 år.

### *Nedsatt njurfunktion*

Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt njurfunktion saknas. Efter peroral administrering av metylfenidat till människa, genomgår läkemedlet omfattande metabolisering och renalt clearance är ingen viktig eliminationsväg för metylfenidat. Därför antas renalt clearance ha liten påverkan på de farmakokinetiska egenskaperna hos Ritalin.

### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns ingen erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### **Karcinogenicitet**

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

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

### **Graviditet - embryo/foster-utveckling**

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

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselinnehåll*

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse, stärkelsehydrolysat)

Ammoniummetakrylat sampolymer

Metakrylsyra — metylmetakrylatsampolymer

Talk

Trietylcitrat

Makrogol

#### *Kapselhölje*

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172, 10 mg, 30 mg, 40 mg och 60 mg kapslarna)

Röd och svart järnoxid (E172, 10 mg, 40 mg och 60 mg kapslarna)

#### *Tryckbläck på kapselhöljet*

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Kaliumhydroxid

Propylenglykol

Shellack

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

## 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

Inga särskilda anvisningar.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB

Box 1218

164 28 Kista

## 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**

Första godkännandet:

10 mg: 2010-08-27

20 mg, 30 mg, 40 mg: 2005-06-15

60 mg: 2014-10-09

Förnyat godkännande:

10 mg: 2014-09-20

20 mg, 30 mg, 40 mg: 2010-06-15

60 mg: 2019-07-01

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2019-01-18