

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Medikinet 5 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 5 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 4,35 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 63,57 mg – 72,71 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet 10 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 10 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 8,65 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 127,14 mg – 145,42 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet 20 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 20 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 17,30 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 114,65 mg – 131,13 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet 30 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 30 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 25,95 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 69,60 mg – 79,61 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet 40 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård  
En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 40 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 34,60 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 92,80 mg – 106,14 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet 50 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 50 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 43,25 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 116,00 mg - 132,68 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

Medikinet 60 mg, kapsel med modifierad frisättning, hård

En kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 60 mg metylfenidathydroklorid, motsvarande 51,90 mg metylfenidat.

Hjälpämne med känd effekt: 139,20 mg - 159,22 mg sackaros/kapsel med modifierad frisättning, hård

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### **3 LÄKEMEDELSFORM**

Medikinet 5 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

Medikinet 10 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

Medikinet 20 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

Medikinet 30 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

Medikinet 40 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

Medikinet 50 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

Medikinet 60 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

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

### **4 KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

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

Medikinet kapslar med modifierad frisläppning är indicerat 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 initieras och övervakas av en läkare som är specialist på behandling av ADHD, såsom en barnläkarspecialist, en barn- eller ungdomspsykiatriker eller en psykiatriker.

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

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

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

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom 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 vid ADHD hos vuxna**

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

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

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### *Dosering*

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

#### **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 noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling. Hos vuxna ska bara vikt journalföras (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### **Fortgående monitorering:**

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

- blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad;
- längd (barn), vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram;
- utveckling av nya eller 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:**

Allmänt:

- Den behandlingsregim som ger tillfredsställande symtomkontroll med lägsta totala dagliga dos ska eftersträvas.
- Barn ska inte ta Medikinet kapslar med modifierad frisättning för sent på morgonen då det kan orsaka sömnsvårigheter.
- För doseringar där det inte är praktiskt genomförbart att dosera med denna styrka, finns andra styrkor av detta läkemedel och andra preparat som innehåller metylfenidat.

#### **Barn**

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos. Detta uppnås vanligen genom att använda uppdelade doser av en beredning med snabb frisättning. Den rekommenderade startdosen är 5 mg en eller två gånger dagligen (t.ex. vid frukost och lunch). Om nödvändigt ökas sedan dosen med 5-10 mg per vecka beroende på tolerans och effekt. Behandling kan startas med Medikinet 10 mg kapslar med modifierad frisättning en gång dagligen, istället för 5 mg 2 gånger dagligen av preparat med snabb frisättning, i de fall då läkaren anser att motsvarande dosering är lämplig att starta med, men administrering 2 gånger dagligen är opraktisk.

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

Patienter som för närvarande redan behandlas med metylfenidathydroklorid med snabb frisättning kan ställas om till ekvivalenta dygnsdoser i milligram av Medikinet kapslar med modifierad frisättning.

Om läkemedlets effekt avtar för tidigt på kvällen kan beteendestörningar återkomma. En liten dos av snabbverkande metylfenidathydroklorid kan ges sent på dagen för att motverka detta problem. Vid dessa tillfällen kan man överväga om tillfredsställande kontroll av symtomen kan uppnås med en dosering av snabbverkande metylfenidathydroklorid 2 gånger dagligen.

För och nackdelar med en liten eftermiddagsdos med snabbverkande metylfenidathydroklorid mot störningar vid insomnandet bör tas i beaktande.

Behandling med Medikinet kapslar med modifierad frisättning bör inte fortsätta om ytterligare en sen dos av snabbverkande metylfenidathydroklorid behövs, såvida det inte är känt att samma extra dos också krävdes vid den vanliga behandlingsregimen med snabbverkande metylfenidathydroklorid vid motsvarande frukost/lunchdos.

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

Maximal dygnsdos av metylfenidathydroklorid hos barn är 60 mg.

## **Vuxna**

### *Fortsatt behandling med metylfenidathydroklorid*

Vuxna patienter som har visat tydlig nytta av behandling med Medikinet kapslar med modifierad frisättning som barn och/eller unga kan fortsätta behandling med Medikinet kapslar med modifierad frisättning som vuxna, initialt med samma dos (mg/dag). Regelbunden kontroll måste göras ifall en dosjustering beroende på effekt och tolerans är nödvändig eller är möjlig.

### *Vuxna som inte tidigare behandlats med Medikinet*

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

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

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

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

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

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

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Behandling med metylfenidat bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Vid användning till barn med ADHD kan behandlingen vanligtvis avslutas under eller efter puberteten.

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för

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

### Dosminskning och utsättning

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

### Äldre

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

### Barn under 6 år

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

### Administreringsätt

#### Oral användning

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

#### Barn

kinet kapslar med modifierad frisättning skall ges på morgonen **tillsammans med eller efter frukost**.

#### Vuxna

Medikinet kapslar med modifierad frisättning ska ges på morgonen och vid lunchtid **med eller efter måltiderna**.

Kapslarna bör sväljas hela tillsammans med vätska. Kapslarna kan också öppnas och innehållet fördelas över en liten mängd (matsked) äppelmos eller yoghurt och tas omedelbart. Får inte sparas för kommande dosering. Patienten skall dricka t.ex. vatten omedelbart efter intaget av dosen fördelad över äppelmoset. Kapslarna och kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidas (MAO)-hämmare, 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.
- patienter med känd anamnes av uttalad syrabrist i magsäcken med ett pH överstigande 5,5, vid samtidig behandling med H<sub>2</sub>-receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Behandling med metylfenidat bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt (barn), vikt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande 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 (för barn företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

##### Äldre

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

##### Barn under 6 år

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

##### Kardiovaskulär status

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

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen upplever förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Förändringar av diastoliska och systoliska blodtrycksvärden observerades också i kliniska studiedata från vuxna ADHD-patienter. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är 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.

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

Användning av metylfenidat är kontraindicerat vid vissa existerande kardiovaskulära sjukdomar såvida inte råd har erhållits av specialist i hjärtsjukdomar hos barn (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 behandling med metylfenidat. Dessa symtom kan inkludera svår huvudvärk, känslösbortfall, svaghet, paralyser och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

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

### **Priapism**

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

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

### **Aggressivt eller fientligt beteende**

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. 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 beteendeförändring och ha i åtanke att uppåt eller nedåt titrering kan vara lämpligt. Behandlingsavbrott kan övervägas.

### **Själv mordstendens**

Patienter som utvecklar själv mordstankar eller själv mordsbeteende under behandling av ADHD bör omedelbart bedömas av sin läkare. Förvärring av en underliggande psykisk åkomma samt ett möjligt orsakssamband med behandling med metylfenidat 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. 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**

Metylfenidat förknippas med förvärring 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 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 iaktas 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.

### **Tillväxt**

Måttligt nedsatt viktökning och fördröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat.

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

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

### **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 allvarig 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. Hos vuxna ska bara Medikinet kapslar med modifierad frisättning 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.

### **Hjälpämnen: sackaros**

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

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

### **Farmakokinetiska interaktioner**

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet iakttas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster. Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och l-enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

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

### **Farmakodynamiska interaktioner**

#### **Läkemedel mot hypertoni**

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

#### **Blodtryckshöjande läkemedel**

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

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

## **Alkohol**

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

## **Halogenerade anestesimedel**

Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket 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 klonidin. Säkerheten vid användning av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

## **Dopaminerga läkemedel**

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

## **Andra läkemedel**

Medikinet kapslar med modifierad frisättning skall inte tas tillsammans med H<sub>2</sub> receptorblockerande medel, protonpumpshämmare eller antacida, eftersom det kan leda till en snabbare frisättning av aktiv substans.

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

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

### **Fertilitet**

Det saknas data om effekten av metylfenidat på fertilitet hos människa. I djurstudier har inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet observerats.

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

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Medikinet kapslar med modifierad frisättning 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 Medikinet kapslar med modifierad frisättning samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan Medikinet kapslar med modifierad frisättning och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1000, < 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemklass	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit				
Blodet och lymfsystemet					Anemi <sup>#</sup> , leukopeni <sup>#</sup> , trombocytopeni, trombocytopeni purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, bullösa tillstånd, exfoliativa			

			tillstånd, urtikaria, klåda, utslag och eksem.			
Metabolism och nutrition*		Anorexi, minskad aptit, reducerad viktuppgång och längdtillväxt vid långvarig användning hos barn*.				
Psykiska störningar*	Sömnlöshet, nervositet	Affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest*, depression*, irritabilitet, onormalt beteende	Psykotiska tillstånd*, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, ilska, självmordstankekar*, humörsvingningar#, rastlöshet#, gråtmildhet, tics*, förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, spänd vaksamhet, sömnstörningar	Mani*, desorientering	Självmoordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnesstämning*, onormala tankar, apati#, repetitiva beteenden, överfokusering	Vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirringstillstånd, beroende. Fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning. Logorré, spänning\$, bruxism\$
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedation, tremor#		Konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom, malignt neuroleptikasyndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna	Cerebrovaskulära störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän#,

					även andra läkemedel, metylfenidats roll är därför oklar).	parestesi <sup>\$</sup> , afasi <sup>\$\$</sup>
Ögon			Diplopi, dimsyn <sup>#</sup>	Svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar		Torra ögon <sup>\$</sup> , Okulär hypertoni
Hjärtat*	Hjärtklappning	Arytmi, takykardi,	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier, hjärtobehag <sup>\$</sup>
Blodkärl*		Hypertoni			Cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla, Raynauds fenomen.	Blodvallning <sup>\$</sup> , rodnad <sup>\$</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, smärta i svalg/strupe	Dyspné			Orofaryngeal smärta, näsblod <sup>\$</sup>
Magtarmkanalen		Buksmärta, diarré, illamående, magbesvär och kräkningar. Dessa uppträder vanligen i början av behandlingen och kan lindras av samtidigt födointag. Muntorrhet	Förstoppning			Kväljningar <sup>\$</sup>
Lever och gallvägar					Onormal leverfunktion inklusive leverkoma	

Hud och subkutan vävnad		Alopeeci, klåda, utslag, urtikaria	Angioneurotiskt ödem, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Hyperhidros <sup>#</sup> , makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	Torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	Myalgi, muskelryckningar		Muskelkramper	
Njurar och urinvägar			Hematuri			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti, menstruationsrubbningsar <sup>§</sup> , nedsatt libido <sup>§</sup>		Erektildysfunktion, priapism, kraftig och förlängd erektion, bröstsmärta <sup>§</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		*Pyrexia,	Trötthet		Plötslig hjärtdöd*	Hyperpyrexia, uppmärksamhetsstörningar <sup>§</sup> , influensaliknande sjukdom <sup>§</sup> , asteni <sup>§</sup> , törst <sup>§</sup>
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktminskning*	Blåsljud på hjärtat*, ökning av leverenzymerna		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal vita blodkroppar.	Ökning av thyreoidastimulerande hormon i blodet <sup>§</sup>
Sociala förhållanden						Stress med partner, stress med familj <sup>§</sup>
Öron och balansorgan						Tinnitus <sup>§</sup>

\*Se avsnitt 4.4.

<sup>#</sup> Frekvensen är beräknad från data och erfarenheter från barn och ungdomar, men kan vara högre hos vuxna beroende på resultat från kliniska studier.

<sup>§</sup> Frekvensen är beräknad från kliniska studier på vuxna patienter men kan även vara relevant för barn och ungdomar.

*Rapportering av misstänkta biverkningar*



Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till 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, 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 Medikinet kapslar med modifierad frisättning. .

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. Om tecknen och symtomen inte är alltför allvarliga och patienten är vid medvetande kan maginnehållet tömmas ut genom induktion av kräkningar eller magsköljning. Innan magsköljning genomförs ska eventuell agitation och kramper kontrolleras och luftvägarna skyddas. Andra åtgärder för att avgifta tarmarna innefattar administrering av aktivt kol och ett laxermedel. Vid allvarlig intoxication kan en noggrant titrerad dos av benzodiazepin ges innan magsköljning genomförs.

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 metylfenidathydroklorid har inte fastställts.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, psykostimulantia och medel vid behandling av ADHD och nootropika, centralt verkande sympatomimetika.

ATC-kod: N06BA04

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

Verkningsmekanismen för metylfenidats effekt på mentala funktioner och beteendefunktioner hos patienter är inte helt klarlagd. Likaså finns inga bevis för hur dessa effekter är relaterade till centrala nervsystemets

funktioner. Metylfenidat tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Medikinet kapslar med modifierad frisättning är en racemisk blandning bestående av d- och l-threo-isomererna av metylfenidat. D-isomeren är mer farmakologiskt aktiv än l-isomeren.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

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

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

#### *Dos/kön effekter*

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

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

Följande data erhöles för studiepopulationen som helhet:

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

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

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

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

Studiens primära resultat var minskning av ADHD-symtom, bedömt genom en minskning av CAARS-O: L-poäng från baseline till slutet av de första 12 behandlingsveckorna.

Kombination av gruppterapi eller klinisk behandling med Medikinet kapslar med modifierad frisättning var överlägset samma kombination med placebo avseende en förbättring av ADHD-symtom. ADHD-symtom förbättrades avsevärt under behandling med Medikinet kapslar med modifierad frisättning (n = 210; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 16,2; ES = -0.81) jämfört med placebo (n = 209; justerad genomsnittlig ADHD-indexpoäng, 17,9; ES = -0.50). Skillnaden var statistiskt signifikant (skillnad i ADHD-indexpoäng för Medikinet kapslar med modifierad frisättning mot placebo -1,7; 97,5 % CI, -3,0 mot -0,4; 95 % CI, -2,8 mot -0,6; P = 0,003).

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

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

Vid administrering till vuxna på morgonen efter frukost, löses höljet av den hårda kapseln av den snabbt frisättande delen snabbt upp vilket resulterar i en första koncentrationstopp. Efter passage genom magsäck till tunntarm, frisätts metylfenidathydroklorid från kapseldelen med modifierad frisättning.

Härmed erhålls en 3-4 timmars plåtfas under vilken koncentrationen inte sjunker under 75 % av högsta plasmakoncentration. Den mängd av metylfenidathydroklorid som absorberas efter administrering en gång dagligen är jämförbar med absorptionen av snabbt frisättande metylfenidat givet två gånger dagligen.

Administrering av Medikinet kapslar med modifierad frisättning medför en kombination av fördelen med en snabb effekt med en fördröjd duration.

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

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

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

## **Påverkan av födointag**

Efter intag av föda med högt fettinnehåll, fördröjs absorptionen ( $T_{max}$ ) med ca 1,5 timmar.

Biotillgängligheten är densamma om Medikinet kapslar med modifierad frisättning ges efter en frukost med normalt eller högt kaloriinnehåll. Plasmakoncentrationskurvorna har ett liknande utseende beträffande absorptionshastighet och -tid.

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

## **Administrering av innehållet i en kapsel**

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

## **Systemisk biotillgänglighet**

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

### *Distribution*

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

### *Eliminering*

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

Utsöndringen av ritalinsyra via njurarna kan försämrats vid nedsatt njurfunktion.

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

## **Farmakokinetik i särskilda patientgrupper**

### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för Medikinet kapslar med modifierad frisättning hos barn under 6 år har inte studerats. Det finns tydligen inga skillnader i farmakokinetiken för metylfenidat mellan barn med hyperkinetisk sjukdom/ADHD och friska vuxna försökspersoner.

### *Äldre*

Farmakokinetiken för Medikinet kapslar med modifierad frisättning hos patienter över 65 år har inte studerats.

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudier under hela levnadstiden på mus och råttor noterades ett ökat antal maligna levertumörer endast på hanmöss. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Metylfenidat påverkade inte reproduktionsförmåga eller fertilitet vid låga multipler av klinisk dos.

#### Graviditet - embryo/foster-utveckling

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

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselinnehåll:

Sockersfärer (innehållande sackaros och majsstärkelse)  
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)  
Talk  
Trietylcitrat

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid  
Natriumlaurilsulfat  
Simetikon  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Metylcellulosa  
Sorbinsyra  
Indigokarmin, aluminiumlack (E132)

#### Kapselhöljet:

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Natriumlaurilsulfat  
Renat vatten

Övriga hjälpämnen i Medikinet kapslar med modifierad frisättning 10 mg/20 mg:

Erytrosin (E127)  
Patentblå V (E131)

Övriga hjälpämnen i Medikinet kapslar med modifierad frisättning 30 mg/40 mg/50 mg/60 mg: Erytrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)  
Indigokarmin (E132)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Medikinet 5 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 30 eller 50 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet 20, 30 eller 40 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 28, 30 eller 50 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Medikinet 50 mg/60 mg kapsel med modifierad frisättning

Kartong med 20, 28, 30 eller 40 hårda kapslar med modifierad frisättning i PVC/PVdC blister förseglade med aluminiumfolie.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MEDICE Arzneimittel

Pütter GmbH & Co. KG

Iserlohn

Tyskland

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 44810, 10 mg: 23840, 20 mg: 23841, 30 mg: 23842, 40 mg: 23843, 50 mg: 48667, 60mg: 48668

## 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2006-12-15

Förnyat godkännande: 2013-11-11/ 2018-11-11

## 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-04