

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritalin 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 10 mg metylfenidathydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat og 48 mg hvetestivelse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Hvit, rund og flat tablett med skrå kanter. Den ene siden har delestrek og er merket A/B. Den andre siden er flat og merket CG.

Diameter: Ca. 7 mm. Tykkelse: Ca. 2,6 mm. Vekt: Ca. 140 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Narkolepsi

ADHD ("Attention Deficit/Hyperactivity Disorder")

Metylfenidat er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med ADHD ("attention deficit/hyperactivity disorder") når det er vist at hjelpetiltak alene ikke er tilstrekkelig. Behandlingen skal gjøres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn. Diagnosen skal stilles i henhold til DSM-kriteriene eller retningslinjene i ICD, og bør være basert på fullstendig sykdomshistorie og evaluering av pasienten. Diagnosen kan ikke stilles bare på grunnlag av ett eller flere symptomer.

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostiseringstest. For å kunne stille en adekvat diagnose, må det brukes medisinske og spesialiserte psykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser.

Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, opplærings- og sosiale tiltak, i tillegg til farmakoterapi. Målet er å stabilisere barn med et atferdssyndrom som kjennetegnes ved symptomer som kan omfatte en kronisk sykdomshistorie med konsentrasjonssvikt, distraherbarhet, følelsesmessig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre nevrologiske tegn og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men ikke nødvendigvis.

Behandling med metylfenidat er ikke indisert til alle barn med ADHD, og en avgjørelse om bruk av legemidlet må være basert på en svært grundig vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad og kronisitet i forhold til barnets alder.

Riktig tilrettelegging av opplæring er avgjørende, og psykososial intervensjon er vanligvis nødvendig. Der hjelpetiltak alene ikke er tilstrekkelig bør avgjørelsen om å forskrive et stimulerende middel baseres på en streng vurdering av alvorlighetsgraden av barnets symptomer. Metylfenidat bør alltid brukes i henhold til godkjent indikasjon og i henhold til forskrivning/diagnostiske retningslinjer.

På følgende nettside finnes sjekklister til bruk for legen før forskrivning og under monitorering av metylfenidatbehandling: <http://www.methylphenidate-guide.eu/>.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen tilpasses individuelt i henhold til pasientens kliniske behov og respons. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Narkolepsi (voksne)

Vanlig dose er 20-30 mg fordelt på 2-3 enkeltdoser. For enkelte pasienter kan doser opp til 40-60 mg være nødvendig, mens andre pasienter har tilstrekkelig effekt av 10-15 mg daglig. Dersom pasienten får søvnproblemer som følge av medisineringsen, bør siste dose tas før kl. 18.00.

ADHD ("Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder")

Behandlingen skal initieres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom.

Screening før behandling:

Før forskrivning er det nødvendig å gjøre en baseline-evaluering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og puls. En omfattende sykdomshistorie bør dokumentere samtidig bruk av andre legemidler, tidligere og eksisterende komorbiditet med somatiske og psykiske lidelser eller symptomer, familiehistorie vedrørende plutselig hjerte-/uforklarlig død, ventrikulær arytmi og nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og 4.4).

Overvåkning under behandling:

Vekst, psykisk- og kardiovaskulær status bør overvåkes kontinuerlig (se også pkt. 4.4).

- Blodtrykk og puls bør registreres i et percentilskjema ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned.
- Høyde, vekt og appetitt bør kontrolleres minst hver 6. måned og registreres i et vekstskjema.
- Utvikling av nye eller forverring av eksisterende psykiske lidelser bør følges opp ved hver dosejustering og deretter hver 6. måned og ved hvert besøk.

Pasienter bør overvåkes mht. risiko for feil bruk, misbruk og avhengighet av metylfenidat.

Dosetitrering

Nøye dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med metylfenidat. Dosetitrering bør starte med lavest mulig dose og økes ved ukentlige intervaller.

Andre styrker av dette preparatet og andre preparater som inneholder metylfenidat kan være tilgjengelig.

Barn (6 år eller eldre): Behandlingen innledes med 5 mg (1/2 tablett) 1-2 ganger daglig (f.eks. til frokost og til lunsj). Dagsdosen økes deretter med 5-10 mg hver uke inntil optimal dosering er nådd.

Maksimal daglig dose metylfenidat er 60 mg.

Den totale dagsdosen bør fordeles på flere doser. Ved en eventuell paradoks økning av symptomene bør dosen reduseres eller behandlingen seponeres. Ved behandling av ADHD bør doseringstidspunktene tilpasses den tid på døgnet pasienten har størst problemer. For å unngå forstyrrelser i innsovning, bør siste dose generelt ikke bli gitt de siste 4 timene før sengetid. Dersom effekten av legemidlet avtar for tidlig på kvelden kan imidlertid adferdsforstyrrelser og/eller søvnvansker oppstå. Pasienter med høyt distraksjonsnivå om kvelden, kan ha nytte av en kveldsdose i tillegg. Fordeler og ulemper av en kveldsdose versus søvnvansker bør vurderes. Behandlingen bør seponeres om symptomene ikke er bedret etter justering av dosen over en periode på én måned. Behandlingsfrie perioder anbefales for vurdering av pasientens tilstand. Det er sjelden nødvendig med livslang behandling, oftest seponeres medikamentet etter puberteten (se nedenfor under "Langtidsbruk").

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier. Behandling med metylfenidat bør ikke og behøver ikke være av ubegrenset varighet. Behandling med metylfenidat avsluttes vanligvis i løpet av eller etter puberteten. Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD, bør regelmessig revurdere nytten av langtidsbruk av legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi. Det er anbefalt at behandling med metylfenidat avbrytes minst én gang i året for å vurdere barnets tilstand (fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring opprettholdes når behandling med legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Dosereduksjon og seponering

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter dosejustering over en periode på én måned. Dersom det oppstår en paradoks forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller avbrytes.

Voksne

Metylfenidat tabletter er ikke godkjent for bruk hos voksne med ADHD.

Eldre (≥ 65 år)

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen.

Barn under 6 år

Metylfenidat bør ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ritalin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Glaukom.
- Feokromocytom.
- Behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidase (MAO)-hemmere, eller det er mindre enn 14 dager siden slik behandling ble avsluttet, pga. risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.5).
- Hypertyreoidisme eller tyreotoksikose.
- Diagnosen eller tidligere alvorlig depresjon, anorexia nervosa/anorektiske forstyrrelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningslidelser, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse.
- Diagnosen eller tidligere alvorlig (type I) bipolar (affektiv) lidelse med episodisk forløp (som ikke er godt kontrollert)
- Eksisterende kardiovaskulær sykdom inkludert alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arteriell okklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopatier (forstyrrelser forårsaket av dysfunksjon i ionekanaler).
- Eksisterende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, karlidelser inkludert vaskulitt eller slag.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med metylfenidat er ikke indisert til alle barn med ADHD, og avgjørelsen om at legemidlet skal brukes må være basert på en svært grundig vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten av barnets symptomer sett i sammenheng med barnets alder.

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier. Behandling med metylfenidat bør ikke og behøver ikke være av ubegrenset varighet. Behandling med metylfenidat avsluttes vanligvis i løpet av eller etter puberteten. Pasienter som gjennomgår langtidsbehandling (dvs. mer enn 12 måneder) skal overvåkes nøye under behandling mht. kardiovaskulær status, vekst, appetitt, utvikling av nye eller forverring av eksisterende psykiske lidelser, i henhold til retningslinjene i pkt. 4.2 og 4.4. Psykiske lidelser som skal følges opp er beskrevet nedenfor og omfatter (men begrenser seg ikke til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fiendtlig atferd, agitasjon, angst, depresjon, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, mangel på spontanitet, tilbaketrukkethet og overdreven perseverasjon.

Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD, bør regelmessig revurdere nytten av langtidsbruk av legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi. Det er anbefalt at behandling med metylfenidat avbrytes minst én gang i året for å vurdere barnets tilstand (fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring kan opprettholdes når behandling med legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Bruk hos voksne

Metylfenidat tabletter er ikke godkjent for bruk hos voksne med ADHD.

Bruk hos eldre

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen.

Bruk hos barn under 6 år

Metylfenidat bør ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen.

Kardiovaskulær status

For pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler bør sykdomshistorien kartlegges nøye (inkludert vurdering av familiens sykdomshistorie mht. plutselig hjerte- eller uforklarlig død eller malign arytmi) og fysisk undersøkelse for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere spesialistundersøkelser av hjertet dersom initielle funn indikerer slik sykdomshistorie eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer som palpitasjoner, brystmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som indikerer hjertesykdom under behandling med metylfenidat, bør øyeblikkelig gjennomgå en spesialistundersøkelse av hjertet.

Analyser av data fra kliniske studier med metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD viste at det er vanlig at diastolisk og systolisk blodtrykk endres med mer enn 10 mmHg hos pasienter som bruker metylfenidat i forhold til kontrollene. De kort- eller langvarige kliniske konsekvensene av de kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent, men muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes ut fra effektene som er observert i de kliniske studiene.

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har underliggende kliniske tilstander som kan forverres av økt blodtrykk eller puls. Se pkt. 4.3 for tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert.

Kardiovaskulær status bør overvåkes nøye. Blodtrykk og puls bør registreres i et percentilskjema ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned.

Bruk av metylfenidat er kontraindisert ved visse eksisterende kardiovaskulære lidelser **med mindre det er innhentet råd fra en spesialist innen hjertesykdom hos barn (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).**

Plutselig død og eksisterende strukturelle anomalier i hjertet eller annen alvorlig hjertesykdom

Plutselig død er rapportert i forbindelse med bruk av vanlige doser av legemidler som virker stimulerende på sentralnervesystemet hos barn, der noen hadde strukturelle anomalier i hjertet eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om alvorlige hjerteproblemer alene kan gi en økt risiko for plutselig død, er stimulerende legemidler, inkludert Ritalin, ikke anbefalt til barn og ungdom som har kjente strukturelle anomalier i hjertet, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gi økt mottakelighet for sympatomimetiske effekter av

stimulerende legemidler. Før oppstart med Ritalin-behandling bør pasienter vurderes for tidligere hjertesykdommer og familiehistorie vedrørende plutselig død og ventrikulær arytmi (se pkt. 4.2).

Feilbruk og kardiovaskulære hendelser

Feilbruk av midler som virker stimulerende på sentralnervesystemet, inkludert Ritalin, kan være forbundet med plutselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære lidelser

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert. Pasienter med ytterligere risikofaktorer (som tidligere kardiovaskulær sykdom, samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket) bør undersøkes for nevrologiske tegn og symptomer ved hvert besøk etter oppstart av behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulitt er en svært sjelden idiosynkratisk reaksjon på eksponering for metylfenidat. Det er lite som tyder på at pasienter med høyere risiko kan identifiseres, og de første symptomene kan være den første indikasjonen på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose basert på høy grad av mistanke kan muliggjøre en rask seponering av metylfenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor vurderes for alle pasienter som under behandling med metylfenidat utvikler nye nevrologiske symptomer som er forenlig med cerebral iskemi. Disse symptomene kan omfatte alvorlig hodepine, nummenhet, svekkelse, lammelse og nedsatt koordinasjon, syn, taleevne, språk og hukommelse.

Behandling med metylfenidat er ikke kontraindisert hos pasienter med hemiplegisk cerebral parese.

Psykiske lidelser

Psykiske lidelser samtidig med ADHD er vanlig og bør tas i betraktning ved forskrivning av stimulerende legemidler. Før oppstart av behandling med Ritalin bør pasienter bli vurdert for tidligere psykiske lidelser og familiehistorie vedrørende psykiske lidelser (se pkt. 4.2). Ved akutte psykiske symptomer eller forverring av eksisterende psykiske lidelser, bør ikke metylfenidat gis hvis ikke fordelene oppveier risikoen for pasienten.

Utvikling eller forverring av psykiske lidelser bør følges opp ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen.

Forverring av eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Hos psykotiske pasienter kan administrering av metylfenidat forverre symptomer på atferdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser.

Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer

Utvikling av nye psykotiske symptomer (hallusinasjoner og vrangforestillinger knyttet til syn/berøring/hørsel) eller mani hos barn og ungdom uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av metylfenidat ved vanlige doser. Dersom det oppstår psykotiske symptomer eller symptomer på mani bør det vurderes om metylfenidat kan være en mulig årsak og om seponering av behandlingen er nødvendig.

Aggressiv eller fiendtlig atferd

Utvikling eller forverring av aggresjon eller fiendtlighet kan være forårsaket av behandling med stimulerende midler. Pasienter som får behandling med metylfenidat bør følges opp tett mht. utvikling eller forverring av aggressiv atferd eller fiendtlighet ved oppstart av behandlingen, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk. Legen bør vurdere behovet for justering av behandlingsregimet hos pasienter som får atferdsendringer, med tanke på at dosetitrering opp og ned kan være hensiktsmessig. Behandlingsavbrudd bør vurderes.

Selv mordstendenser

Pasienter som utvikler selvmordstanker eller selvmordsatferd ved behandling av ADHD bør umiddelbart vurderes av lege. Det bør vurderes om dette kan skyldes forverring av en underliggende psykisk sykdom og om behandling med metylfenidat kan være en mulig årsak. Det kan være nødvendig å behandle en underliggende psykisk sykdom, og det bør vurderes om metylfenidat bør seponeres.

Tics

Metylfenidat er forbundet med utbrudd eller forverring av motoriske og vokale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert. Familiehistorie bør vurderes, og en klinisk evaluering av tics eller Tourettes syndrom hos barn bør gjøres før bruk av metylfenidat. Pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn på utbrudd eller forverring av tics under behandling med metylfenidat.

Kontroll bør gjøres ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller hvert besøk.

Angst, agitasjon eller spenning

Metylfenidat er forbundet med forverring av eksisterende angst, agitasjon eller spenning. Kliniske undersøkelser mht. angst, agitasjon eller spenning bør gjøres før bruk av metylfenidat, og pasienter bør **følges opp regelmessig med hensyn på utvikling eller forverring av disse symptomene under behandling, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller hvert besøk.**

Former for bipolare lidelser

Spesiell forsiktighet bør utvises når metylfenidat brukes til behandling av ADHD hos pasienter med samtidig bipolar lidelse (inkludert ubehandlet type I bipolar lidelse eller andre former av bipolar lidelse) pga. mulig fremskynding av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med metylfenidat bør pasienter med samtidige depressive symptomer screenes for å avgjøre om de har risiko for å utvikle bipolar lidelse. En slik screening bør omfatte en detaljert psykiatrisk historie, inkludert familiehistorie vedrørende selvmord, bipolar lidelse og depresjon. **Tett oppfølging under behandling er avgjørende hos disse pasientene (se ”Psykiske lidelser” ovenfor og pkt. 4.2). Pasientene bør følges opp med hensyn på disse symptomene ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk.**

Priapisme

Langvarige og smertefulle ereksjoner er rapportert ved bruk av metylfenidatpreparater, hovedsakelig i forbindelse med endring i behandlingsregimet. Pasienter som utvikler uvanlige, vedvarende eller hyppige og smertefulle ereksjoner bør oppsøke lege umiddelbart.

Vekst

Moderat redusert vektøkning og vekstretardasjon er rapportert ved langtidsbruk av metylfenidat hos barn.

Effektene av metylfenidat på endelig høyde og endelig vekt er per i dag ukjent og blir undersøkt.

Vekst bør følges opp under behandling med metylfenidat: høyde, vekt og appetitt bør kontrolleres minst hver 6. måned og registreres i et vekstskjema. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som ikke vokser eller øker som forventet i høyde eller vekt.

Krampeanfall

Metylfenidat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Metylfenidat kan senke terskelen for krampeanfall hos pasienter med tidligere anfall, hos pasienter med tidligere EEG-avvik uten anfall

og i sjeldne tilfeller hos pasienter uten tidligere kramper og EEG-avvik. Dersom anfallshyppigheten øker eller det oppstår anfall for første gang bør metylfenidat seponeres.

Misbruk, feilbruk og bruk til forlystelse

Pasienter bør følges nøye opp med hensyn på risiko for bruk til forlystelse, feilbruk og misbruk av metylfenidat.

På grunn av potensialet for misbruk, feilbruk eller bruk til forlystelse bør metylfenidat brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent avhengighet av narkotika/legemidler eller alkohol.

Kronisk misbruk av metylfenidat kan føre til betydelig toleranse og psykisk avhengighet med en varierende grad av avvikende atferd. Enkelte psykotiske episoder kan oppstå, spesielt som respons på parenteralt misbruk.

Pasientens alder, risikofaktorer for utvikling av narkotika-/legemiddelmisbruk (slik som samtidig opposisjons- eller trassforstyrrelse (ODD, "oppositional defiant") eller alvorlig atferdsforstyrrelse (CD, "conduct disorder") og bipolar lidelse) og tidligere eller eksisterende narkotika-/legemiddelmisbruk bør tas i betraktning når det avgjøres hvilken behandling som skal gis for ADHD. Forsiktighet kreves hos emosjonelt ustabile pasienter, som pasienter med tidligere narkotika-/legemiddel- eller alkoholavhengighet, fordi slike pasienter kan øke doseringen på eget initiativ.

For noen pasienter med høy risiko for avhengighet er metylfenidat eller andre stimulerende midler ikke nødvendigvis egnet, og behandling med ikke-stimulerende midler bør vurderes.

Seponering

Nøye tilsyn er nødvendig ved seponering av legemidlet, ettersom dette kan demaskere depresjon i tillegg til kronisk overaktivitet. Noen pasienter kan ha behov for oppfølging over lengre tid.

Nøye tilsyn er nødvendig ved seponering ved misbruk av legemidlet, ettersom alvorlig depresjon kan oppstå.

Fatigue

Metylfenidat bør ikke brukes til forebygging eller behandling av vanlige tilstander av fatigue.

Andre innholdsstoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Valg av metylfenidatformulering

Valg av formulering av preparat som inneholder metylfenidat må tas av behandlende spesialist på individuelt grunnlag og avhenger av den ønskede varigheten av effekt.

Screening for narkotika

Dette preparatet inneholder metylfenidat som kan gi et falskt positivt resultat i laboratorietester for amfetaminer, spesielt med immunologiske metoder.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av metylfenidat hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Hematologiske effekter

Sikkerheten ved langtidsbehandling med metylfenidat er ikke fullstendig kjent. Ved leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andre endringer, inkludert endringer som indikerer alvorlig nyre- eller leversykdom, bør det vurderes om behandlingen skal seponeres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Det er ikke kjent hvordan metylfenidat kan virke inn på plasmakonsentrasjonene av legemidler som administreres samtidig. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved kombinasjon av metylfenidat og andre legemidler, spesielt legemidler med et smalt terapeutisk vindu.

Metylfenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad via cytokrom P450. Forbindelser som induserer eller hemmer cytokrom P450 forventes ikke å ha noen relevant effekt på farmakokinetikken til metylfenidat. Omvendt hemmer ikke d- og l-enantiomerene av metylfenidat cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det er imidlertid rapporter som indikerer at metylfenidat kan hemme metabolismen av antikoagulanter av kumarintypen, antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, primidon) og noen antidepressiver (trisykliske og selektive serotoninreopptakshemmere). Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene som allerede brukes og måle plasmakonsentrasjonene av legemidlet (eller når det gjelder kumarin, koagulasjonstiden) ved oppstart eller seponering av metylfenidat.

Farmakodynamiske interaksjoner

Antihypertensiva

Metylfenidat kan redusere effektiviteten av legemidler som brukes til behandling av hypertensjon.

Samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med metylfenidat sammen med alle andre legemidler som kan øke blodtrykket (se også avsnitt om kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilstander i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

På grunn av risiko for hypertensiv krise er metylfenidat kontraindisert hos pasienter som behandles (er under behandling eller som er blitt behandlet de siste to ukene) med ikke-selektive irreversible MAO-hemmere (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Samtidig bruk av alkohol

Alkohol kan forsterke CNS-bivirkningene av psykoaktive legemidler, inkludert metylfenidat. Pasienten bør derfor avstå fra bruk av alkohol under behandlingen.

Ved svært høye alkoholkonsentrasjoner kan den kinetiske profilen endres mot en mer ”immediate release”-lignende modell.

Samtidig bruk av anestesimidler

Det er en risiko for plutselig blodtrykks- og hjerterefrekvensøkning under kirurgiske inngrep. Hvis et kirurgisk inngrep er planlagt, bør metylfenidat ikke brukes samme dag som inngrepet.

Samtidig bruk av sentraltvirkende alfa-2-agonister (f.eks. klonidin)

Sikkerheten ved langtidsbruk av metylfenidat i kombinasjon med klonidin eller andre sentraltvirkende alfa-2-agonister er ikke systematisk undersøkt.

Samtidig bruk av dopaminerge legemidler

Forsiktighet anbefales når metylfenidat administreres samtidig med dopaminerge legemidler, inkludert antipsykotika. Fordi den dominerende virkningen av metylfenidat er å øke ekstracellulære dopaminnivåer, kan metylfenidat forbindes med farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av direkte eller indirekte dopaminagonister (inkludert DOPA og trisykliske antidepressiver) eller dopaminantagonister, inkludert antipsykotika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra en kohortstudie av totalt ca. 3400 svangerskap eksponert i første trimester antyder ingen økt risiko for fødselsdefekter generelt. Det var en liten økning i forekomst av hjertemisdannelser (samlet justert relativ risiko 1,3; 95 % KI 1,0-1,6) tilsvarende tre ytterligere spedbarn med medfødte hjertemisdannelser per 1000 kvinner som får metylfenidat i løpet av første trimester av svangerskapet, sammenlignet med ikke-eksponerte svangerskap.

Tilfeller av neonatal kardiorespiratorisk toksisitet, nærmere bestemt føtal takykardi og respiratorisk distress er rapportert ved spontanrapportering.

Dyrestudier har kun gitt holdepunkter for reproduksjonstoksiske effekter ved maternale toksiske doser. (Se pkt. 5.3.)

Metylfenidat anbefales ikke under graviditet, med mindre det tas en klinisk avgjørelse på at utsettelse av behandlingen kan utgjøre en større risiko for svangerskapsforløpet.

Amming

Metylfenidat er funnet i morsmelk hos kvinner som behandles med metylfenidat.

Det er rapportert ett tilfelle der et spedbarn hadde et uspesifisert vekttap i løpet av eksponeringsperioden, men dette gikk over og barnet økte i vekt etter at moren avbrøt behandlingen med metylfenidat. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Det må avgjøres om ammingen skal avbrytes eller om moren skal avbryte/avstå fra behandling med metylfenidat, ved at det tas hensyn til fordelene av amming for barnet og fordelene av behandlingen for moren.

Fertilitet

Ingen data på mennesker vedrørende effekten av metylfenidat på fertilitet er tilgjengelig. I dyrestudier ble ingen klinisk relevant effekt på fertilitet observert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylfenidat kan forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsproblemer, diplopi og tåkesyn, hallusinasjoner eller andre bivirkninger i CNS. Metylfenidat har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør advares om disse mulige effektene og rådes til å unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring og betjening av maskiner dersom de blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger som er sett under klinisk utprøving og ved spontanrapportering etter markedsføring med Ritalin og bivirkninger som er rapportert ved bruk av andre formuleringer av metylfenidathydroklorid. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved bruk av Ritalin og metylfenidatformuleringen var forskjellig, ble den høyeste frekvensen i de to databasene brukt. Tabellen gjelder for barn, ungdom og voksne.

Frekvensene er definert som:

svært vanlige ($\geq 1/10$)

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organ-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt	Gastroenteritt ³			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner, som angionevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, hevelse i øret, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urtikaria, pruritus, utslett og erupsjoner			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer^{1*}	Redusert appetitt ²	Anoreksi, moderat reduksjon i vektøkning og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn ¹				
Psykiatriske	Insomni,	Anoreksi,	Psykotiske	Mani ¹ ,	Selvmondsf	Vrangfore-

Organ-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
lidelser^{1*}	nervøsitet	affektlabilitet, aggresjon ¹ , agitasjon ¹ , angst ¹ , depresjon ¹ , irritabilitet, unormal atferd, rastløshet ² , søvnforstyrrelse ² , redusert libido ³ , angstanfall ³ , stress ³ , bruksisme ³	lidelser ¹ , hallusinasjoner knyttet til hørsel, syn og berøring ¹ , sinne, selvmordstanker ¹ , endret sinnsstemning, svingninger i stemningsleie, lett for å gråte, tics ¹ , forverring av eksisterende tics eller Tourettes syndrom ¹ , hyperårvåkenhet, spenning ³	desorientering, forstyrrelser i libido	orsøk (inkludert fullbyrdet selvmord) ¹ , forbigående nedstemthet ¹ , unormale tanker, apati, atferd med gjentatte handlinger overfokusering	stillinger ¹ , tankeforstyrrelser ¹ , forvirrings-tilstand, sykkelig taletrang. Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med rask frisetting.
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor ² , svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedasjon, akatisi ³		Konvulsjoner, koreoatetoid bevegelser reversibel iskemisk nevrologisk deficit (RIND). Nevroleptisk malignt syndrom (NMS, Rapportene var mangelfullt dokumentert og i de fleste av tilfellene brukte pasientene også andre legemidler, og det er dermed uklart hvilken	Cerebrovaskulære lidelser ¹ (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebrovaskulære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal-kramper ¹ , migrene, stamming

Organ-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
					rolle metylfenidat hadde.)	
Øyesykdommer			Diplopi, tåkesyn	Akkommodasjon problemer, mydriasis, synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer¹		Arytmi, takykardi, palpitasjoner	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans, myokardinfarkt	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler
Karsykdommer¹		Hypertensjon, perifer kuldefølelse ²			Cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynauds fenomen	
Sykdommer i respirasjonsorganet, hals og mediastinum		Hoste, smerter i svelget, dyspné ²				Epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ² , munntørhet ²	Magesmerter, diaré, ubehag i magen og oppkast. Dette forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan lindres ved samtidig inntak av mat, dyspepsi ³ , tannverk ³	Obstipasjon			
Sykdommer i lever og			Forhøyede lever-enzymmer		Unormal leverfunksjon	

Organ-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
galleveier					on, inkludert hepatisk koma	
Hud- og underhuds-sykdommer		Hyperhidrose ² , alopesi, pruritus, utslett, urtikaria	Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makuløst utslett, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Myalgi, muskel-rykninger, muskelstrekk ³		Muskelkramper	Trismus ³
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri			Inkontinens
Lidelser i kjønns-organer og brystsykdommer				Gynekomasti		Erektildysfunksjon, priapisme, forsterket og forlenget ereksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, veksthemming ved langtidsbruk hos barn ¹ , følelse av nervøsitet ³ , fatigue ² , tørste ³	Bryst-smerter		Plutselig hjertedød ¹	Ubehag i brystet, hyperpyreksi
Undersøkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning) ¹ , vekttap ¹	Bilyd på hjertet ¹ , økte leverenzymmer		Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet, redusert blodplatetall, unormalt antall hvite blodceller	

¹Se pkt. 4.4.

²Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne pasienter som ble rapportert med en høyere frekvens enn hos barn og ungdom.

³Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne pasienter som ikke ble rapportert hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Akutt overdose, som i hovedsak skyldes overstimulering av det sentrale og sympatiske nervesystem, kan føre til oppkast, agitasjon, tremor, hyperrefleksi, muskelrykninger, konvulsjoner (kan være etterfulgt av koma), eufori, forvirring, hallusinasjoner, delirium, svetting, flushing, hodepine, hyperpyreksi, takykardi, palpitasjoner, hjertearytmier, hypertensjon, mydriasis, tørre slimhinner og rabdomyolyse.

Behandling

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering med metylfenidat.

Behandling består av adekvate støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvskading og mot eksterne stimuli som kan forverre overstimuleringen som allerede er til stede. Dersom tegnene og symptomene ikke er for alvorlige og pasienten er bevisst, kan mageinnholdet tømmes ved å fremkalle brekninger eller ved mageskylling. Før mageskylling bør agitasjon og eventuelle krampeanfall kontrolleres og frie luftveier sikres. Andre tiltak for å detoksifisere tarmen kan være administrering av aktivt kull og avføringsmiddel. Ved alvorlig forgiftning skal en nøyte titrert dose av et benzodiazepin gis før mageskylling utføres.

Intensivbehandling må gis for å opprettholde nødvendig sirkulasjon og respirasjon. Ytre avkjøling kan være nødvendig ved hyperpyreksi.

Effekten av peritoneal dialyse eller ekstrakorporeal hemodialyse ved overdosering med metylfenidat er ikke dokumentert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04.

Ritalin er et racemat som består av en 1:1 blanding av d-metylfenidat (d-MPH) og l-metylfenidat (l-MPH), og d-enantiomeren regnes som den farmakologisk aktive.

Virkningsmekanisme

Metylfenidat er et mildt sentralstimulerende middel med mer uttalt effekt på mentale enn motoriske aktiviteter. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men det antas at den stimulerende effekten skyldes hemming av noradrenalin og dopamin reopptak presynaptisk, og økt utskillelse av

disse monoaminene til den synaptiske spalten. Bakgrunnen for preparatets gunstige effekt på mentale forstyrrelser og adferd hos barn er ikke fullstendig klarlagt. Det er heller ikke kjent hvordan metylfenidat påvirker forstyrrelser i sentralnervesystemet ved disse tilstandene.

Effekten av behandling med 40 mg deksmetylfenidat hydroklorid, den farmakologisk aktive d-enantiomeren til Ritalin, på QT/QTc-intervallet ble evaluert i en studie med 75 friske frivillige. Maksimum gjennomsnittlig forlengelse av QTcF-intervaller var <5 ms, og øvre grense for 90 % konfidensintervallet var under 10 ms for alle sammenlignede tider versus placebo. Dette var under terskelen for klinisk bekymring og ingen eksponeringsresponsforhold var gjeldende.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rask og nesten fullstendig. På grunn av uttalt "first-pass" metabolisme er absolutt biotilgjengelighet $22\pm 8\%$ for d-enantiomeren og $5\pm 3\%$ for l-enantiomeren. Samtidig matinntak har ingen relevant effekt på hastigheten av absorpsjonen. Maks. plasmakonsentrasjon på ca. 40 nmol/L (11 ng/mL) nås 1-2 timer etter inntak. Det er store individuelle variasjoner i maks. plasmakonsentrasjon. AUC og C_{maks} er proporsjonal med dosen.

Distribusjon

I blod blir metylfenidat og dens metabolitter fordelt i plasma (57%) og erytrocytter (43%). Plasmaproteinbindingsgraden er lav (10-33%). Distribusjonsvolum var $2,65\pm 1,11$ l/kg for d-MPH og $1,80\pm 0,91$ l/kg for l-MPH.

Biotransformasjon

Rask og uttalt metabolisme via karboksylesterase CES1A1. Maks. plasmakonsentrasjon av hovedmetabolitten (α -fenyl-2-piperidin eddiksyre (ritalinsyre)) nås etter ca. 2 timer og er 30-50 ganger høyere enn for uomdannet substans. Hovedmetabolitten har ca. dobbelt så lang eliminasjonshalveringstid som metylfenidat og systemisk clearance er 0,17 L/time/kg. Den terapeutiske effekten til preparatet synes i hovedsak å skyldes metylfenidat.

Eliminasjon

Metylfenidat utskilles fra plasma med en eliminasjonshalveringstid på ca. 2 timer. Systemisk clearance er $0,40\pm 0,12$ l/time/kg for d-MPH og $0,73\pm 0,28$ l/time/kg for l-MPH. 78-97% av dosen utskilles i urinen og 1-3% utskilles i fæces i form av metabolitter innen 48-96 timer. Kun små mengder (<1%) metylfenidat gjenfinnes i uforandret form i urinen, mens mesteparten av dosen utskilles som α -fenyl-2-piperidin eddiksyre (60-86%).

Pasientkarakteristika

Det er ingen synlige forskjeller i farmakokinetikken av metylfenidat hos hyperaktive barn (6-13 år) og friske frivillige voksne. Elimineringen av uforandret metylfenidat vil trolig ikke påvirkes hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon. Imidlertid kan elimineringen av metabolitten α -fenyl-2-piperidin eddiksyre reduseres.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

I livsløpsstudier av karsinogenitet hos rotte og mus, ble økt antall tilfeller av hepatoblastom (en malign leversvulst) funnet kun hos hannmus ved en dose som var 35 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg. Hepatoblastom er en relativt sjelden malign svulst hos gnagere.

Det antas at leverblastomer kan være forårsaket av ikke-genotoksiske mekanismer slik som økt celledeling av leverceller. Dette stemmer overens med den økte levervekten som ble observert i studien.

Metylfenidat hadde ingen effekt på reproduksjonsevnen eller fertiliteten ved få gjentatte doseringer av klinisk dose.

In vitro-forsøk med kulturer av ovarieceller fra Kinesisk hamster, viste økt forekomst av søsterkromatidutvekslinger og kromosomavvik. Imidlertid ble det ikke funnet mutagen effekt i to videre *in vitro*-forsøk ("Ames reverse mutation test" og "mouse lymphoma forward mutation test"). I en *in vivo*-studie ble effekt av metylfenidat på benmargceller hos mus (mikrokjernetest) undersøkt i doser opp til 250 mg/kg, men hverken klastogen eller aneugen effekt ble påvist. I dette *in vivo*-forsøket ble det benyttet samme B6C3F1-musestamme som ga den positive responsen i karsinogenstudien.

Kommentar: Ved å studere databasen "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)" for årene 1973-1991, har FDA estimert at den generelle forekomsten av hepatoblastom i befolkningen ikke er større enn 1 per 10 millioner personår.

Totalt 174 tilfeller av hepatoblastom ble rapportert av SEER i perioden 1973-1995. Den aldersjusterte insidensraten var svært lav (IR = 0,0382 per 100 000 personår). Flesteparten av tilfellene (149 av 174) ble diagnostisert i aldersgruppen 0-4 år, noe som er i overensstemmelse med den naturlige sykdomshistorien. I aldersgruppen 5-24 år var forekomsten av hepatoblastom svært lav, med få eller ingen rapporterte tilfeller. Ut fra de erfaringer som er gjort siden Ritalin ble markedsført, er det ikke noe som tyder på at forekomsten er høyere for pasienter som behandles med Ritalin.

Reproduksjonstoksisitet

Metylfenidat regnes ikke for å være teratogent hos rotte og kanin. Føtal toksisitet (dvs. tap av hele kullet) og maternal toksisitet ble sett hos rotter ved doser som var toksiske for moren. Metylfenidat reduserte ikke fertiliteten hos hann- eller hunnmus som fikk en dose som var 90 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg.

Rotter som fikk metylfenidat under graviditet og i dieperioden (opptil 26 ganger maksimalt anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg) fikk ved den høyeste dosen avkom med redusert vektøkning. Ingen andre effekter på postnatal utvikling ble observert.

Juvenil toksisitet

I en juvenil studie utført med unge rotter, ble metylfenidat gitt oralt med doser opptil 100 mg/kg/dag, fra tidlig postnatal til kjønnsmodning. Når dyrene ble undersøkt som voksne, ble det observert nedsatt spontanmotorisk aktivitet for de rottene som var blitt behandlet med 50 mg/kg/dag eller mer, og nedsatt læringsevne ble sett for hunner som hadde fått den høyeste dosen. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kalsiumfosfat, laktosemonohydrat, hvetestivelse, gelatin, magnesiumstearat og talkum.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakninger inneholdende henholdsvis 30 eller 200 tabletter i blister.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Tyskland

E-post: ritalin.medinfo.NO@infectopharm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 3449

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:	30. november 1956
Siste fornyelse:	14. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

03.10.2022