

1. LEGEMIDLETS NAVN

Medikinet 5 mg tabletter

Medikinet 10 mg tabletter

Medikinet 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Medikinet 5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 4,35 mg metylfenidat.

Hjelpestoff med kjent effekt: 42,28 mg laktose/tablett.

Medikinet 10 mg tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 8,65 mg metylfenidat.

Hjelpestoff med kjent effekt: 40,85 mg laktose/tablett.

Medikinet 20 mg tabletter

Hver tablett inneholder 20 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 17,30 mg metylfenidat.

Hjelpestoff med kjent effekt: 38,48 mg laktose/tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Medikinet 5 mg tabletter

Hvit, rund tablett med vinklet delestrek på begge sider preget med "S" på begge halvdelene.

Tabletten kan deles i like doser.

Medikinet 10 mg tabletter

Hvit, rund tablett med vinklet delestrek på begge sider preget med "M" på begge halvdelene.

Tabletten kan deles i like doser.

Medikinet 20 mg tabletter

Hvit, rund tablett med vinklet delestrek på begge sider preget med "L" på begge halvdelene.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkinetisk forstyrrelse/"Attention Deficit/Hyperactivity Disorder" (ADHD)

Medikinet er indisert som en del av et omfattende behandlingsprogram for hyperkinetisk forstyrrelse/"Attention Deficit/Hyperactivity Disorder" (ADHD) hos barn over 6 år når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig. Behandlingen skal foregå under veiledning av spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn.

Diagnosen skal stilles i henhold til gjeldende DSM-kriterier eller retningslinjene i ICD-10 og skal baseres på full anamnese og vurdering av pasienten. Diagnosen kan ikke stilles utelukkende på nærvær av ett eller flere symptomer.

Dette syndromets spesifikke etiologi er ukjent, og det foreligger ikke én enkelt diagnostisk test. Riktig diagnose krever bruk av medisinske og spesialpsykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser.

Et omfattende behandlingsprogram innebærer ofte psykologiske, pedagogiske og sosiale tiltak samt farmakoterapi som skal stabilisere barn med et atferdssyndrom med symptomer som kan omfatte kronisk anamnese med kortvarig oppmerksomhet, lett å distrahere, emosjonell labilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, lettere nevrologiske tegn og EEG-forandringer. Læringsevnen kan være, men ikke nødvendigvis, svekket.

Behandling med metylfenidat er ikke indisert til alle barn med ADHD, og beslutningen om å bruke legemidlet må baseres på en svært grundig vurdering av alvorlighetsgrad og varighet av barnets symptomer i forhold til barnets alder.

Relevant pedagogisk støtte er avgjørende og psykososiale tiltak er vanligvis nødvendig. Når støttetiltak alene er utilstrekkelig, må beslutning om å foreskrive sentralstimulerende midler baseres på en grundig vurdering av alvorlighetsgraden av barnets symptomer. Bruk av metylfenidat skal alltid være i samsvar med godkjent indikasjon og forskrivnings-/diagnostiske retningslinjer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen skal startes under veiledning av spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom.

Undersøkelser før behandling:

Før foreskrivning er det nødvendig å foreta en utredning av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og puls. En omfattende anamnese skal dokumentere samtidig medisiner, tidligere og nåværende medisinske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiær forekomst av plutselig hjertestans/uforklarlig dødsfall og grundig journalføring av høyde og vekt før behandling på vekstdiagram (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fortløpende overvåking:

Vekst, mental status og kardiovaskulær status skal følges kontinuerlig (se også pkt. 4.4).

- Blodtrykk og puls skal registreres i et diagram ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned
- Høyde, vekt og appetitt skal registreres minst hver 6. måned i et vekstdiagram
- Utvikling av nye eller forverring av underliggende psykiatriske lidelser skal vurderes ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned samt ved hver konsultasjon

Pasientene skal overvåkes med hensyn til risiko for avvikende bruk, feilbruk og misbruk av metylfenidat.

Dosetitrering

Forsiktig dosetitrering er nødvendig ved oppstart av metylfenidatbehandling. Dosetitrering bør startes med lavest mulig dose. Effekten oppstår innen en time etter inntak dersom dosen er tilstrekkelig høy.

Anbefalt startdose er 5 mg en gang daglig eller to ganger daglig (f.eks. til frokost og lunsj), som ved behov økes med 5-10 mg i uken ut fra toleranse og grad av observert effekt. Doser over 60 mg daglig anbefales ikke. Den totale daglige dosen bør administreres i delte doser (vanligvis 2-3). For dosering som ikke er praktisk mulig med denne styrken, foreligger andre styrker av dette legemidlet og andre legemidler som inneholder metylfenidat.

Ved behandling av hyperkinetiske forstyrrelser/ADHD, bør tidspunkt for dosering av Medikinet velges slik at den beste effekten oppnås når den trengs mest for å motvirke skole- og sosiale atferdsproblemer.

Siste dose skal vanligvis ikke gis senere enn 4 timer før sengetid for å unngå søvnvansker. Hvis effekten av legemidlet opphører for tidlig på kvelden, kan det imidlertid igjen oppstå atferdsforstyrrelser. En liten kveldsdose (5 mg) kan bidra til å løse dette problemet. Fordelene og ulempene med en liten kveldsdose kontra søvnforstyrrelser bør overveies.

Maksimal døgndose av metylfenidat er 60 mg.

Langtidsbehandling (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier. Metylfenidatbehandling bør ikke, og trenger ikke, pågå i ubegrenset tid.

Metylfenidatbehandling seponeres vanligvis i eller etter puberteten. Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (over 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD, bør regelmessig vurdere langtidsnyttene av legemidlet for den enkelte pasient med testperioder uten medisin for å vurdere pasientens funksjon uten farmakoterapi. Det anbefales at metylfenidat seponeres minst én gang i året for vurdering av barnets tilstand (fortrinnsvis ved skolefri). Bedring kan vedvare dersom legemidlet seponeres midlertidig eller permanent.

Dosereduksjon og seponering

Behandlingen bør seponeres dersom symptomene ikke bedres etter egnet dosetilpasning over en periode på en måned. Dersom det oppstår paradoksal symptomforverring eller andre alvorlige bivirkninger, skal doseringen reduseres eller seponeres.

Voksne

Medikinet er ikke godkjent til bruk hos voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for denne aldersgruppen.

Eldre

Metylfenidat skal ikke brukes til eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for denne aldersgruppen.

Barn under 6 år

Metylfenidat skal ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått for denne aldersgruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke foretatt studier av Medikinet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det bør utvises forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke foretatt studier av Medikinet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det bør utvises forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele eller delt i like doser med væske, til eller etter måltider.

Effekt av mat på absorpsjon av metylfenidat fra Medikinet tabletter er ikke undersøkt og en mulig effekt av mat på absorpsjon kan derfor ikke utelukkes. Det anbefales derfor at Medikinet tabletter tas på en standardisert måte med hensyn til tidspunkt for måltider, dvs. at dosene bør tas til faste tider hver dag i forhold til måltider, helst til eller rett etter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Behandling med ikke-selektive, irreversible monaminoksidase (MAO)-hemmere, samt innen minimum 14 dager etter seponering av disse legemidlene, på grunn av fare for hypertensiv krise (se pkt. 4.5)
- Hypertyreose eller tyreotoksikose
- Diagnose eller anamnese med alvorlig depresjon, *anorexia nervosa*/spiseforstyrrelser, selvmordstendens, psykotiske symptomer, alvorlige humørforstyrrelser, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse
- Diagnose eller anamnese med alvorlig og periodisk (type I) bipolar (affektiv) lidelse (som ikke er velkontrollert)
- Underliggende kardiovaskulær sykdom, inkludert alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arterieokklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopati, hjerteinfarkt, mulig livstruende arytmi og kanalopati (sykdom som skyldes dysfunksjon i ionekanaler)
- Underliggende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, vaskulærforstyrrelser, inkludert vaskulitt eller slag

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med metylfenidat er ikke indisert til alle barn med ADHD, og beslutningen om å bruke legemidlet må baseres på en svært grundig vurdering av alvorlighetsgrad og varighet av barnets symptomer i forhold til barnets alder (6–18 år).

Langtidsbehandling (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier. Metylfenidatbehandling bør ikke, og trenger ikke, pågå i ubegrenset tid.

Metylfenidatbehandling seponeres vanligvis i eller etter puberteten. Pasienter på langtidsbehandling (dvs. over 12 måneder) skal ha grundig fortløpende oppfølging i samsvar med retningslinjene i punkt 4.2 og 4.4, med hensyn til kardiovaskulær status, vekst, appetitt, utvikling av nye eller forverring av underliggende psykiatriske lidelser. Psykiatriske lidelser som skal overvåkes er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrenset til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fiendtlig atferd, uro, angst, depresjon, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, tilbaketrekking eller uttalt perseverasjon.

Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (over 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD, bør regelmessig vurdere langtidsnyten av legemidlet for den enkelte pasient med testperioder uten medisin for å vurdere pasientens funksjon uten farmakoterapi. Det anbefales at metylfenidat seponeres minst én gang i året for vurdering av barnets tilstand (fortrinnsvis ved skolefri). Bedring kan vedvare dersom legemidlet seponeres midlertidig eller permanent.

Bruk hos voksne

Medikinet er ikke godkjent til bruk hos voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for denne aldersgruppen.

Bruk hos eldre

Metylfenidat skal ikke brukes til eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for denne aldersgruppen.

Bruk hos barn under 6 år

Metylfenidat skal ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for denne aldersgruppen.

Kardiovaskulær status

Pasienter som vurderes for behandling med sentralstimulerende midler skal ha en nøye gjennomgang av anamnese (inkludert vurdering av familiær forekomst av plutselig hjertestans eller uforklarlig dødsfall eller malign arytmi) samt klinisk undersøkelse for vurdering av underliggende hjertesykdom, med påfølgende hjerteutredning hos spesialist dersom innledende funn indikerer slik anamnese eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer som palpitasjoner, uvanlige brystmerter, uforklarlig

synkope, dyspné eller andre symptomer på hjertesykdom ved metylfenidatbehandling, skal omgående gjennomgå herteutredning hos spesialist.

Analyser av data fra kliniske studier med metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD viste at det er vanlig at pasienter som bruker metylfenidat får endringer i diastolisk og systolisk blodtrykk på over 10 mmHg sammenlignet med kontrollgrupper. De kort- og langsiktige kliniske følgene av disse kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent, men mulighet for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes som følge av effekter sett i de kliniske studiene. Forsiktighet er indisert ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres av økt blodtrykk eller puls. For tilstander hvor metylfenidat er kontraindisert, se pkt. 4.3.

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

Bruk av metylfenidat er kontraindisert ved visse underliggende kardiovaskulære sykdommer med mindre spesialist på hjertesykdom hos barn er rådført (se pkt. 4.3).

Plutselig dødsfall og underliggende hjertestrukturavvik eller annen alvorlig hjertesykdom

Plutselig dødsfall er rapportert i forbindelse med bruk av sentralstimulerende midler i vanlige doser hos barn, hvor enkelte hadde hjertestrukturavvik eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om visse alvorlige hjerteproblemer i seg selv kan innebære økt risiko for plutselig dødsfall, anbefales ikke sentralstimulerende midler til barn eller ungdom med kjente hjertestrukturavvik, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer, som kan gjøre dem mer sårbare for de sympatomimetiske effektene av et sentralstimulerende legemiddel.

Feilbruk og kardiovaskulære komplikasjoner

Feilbruk av sentralstimulerende midler kan være forbundet med plutselig dødsfall og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære komplikasjoner

For cerebrovaskulære tilstander hvor behandling med metylfenidat er kontraindisert, se punkt 4.3. Hos pasienter med ytterligere risikofaktorer (som kardiovaskulær sykdom i anamnesen, samtidig medisiner som øker blodtrykket) bør nevrologiske tegn og symptomer vurderes ved hver konsultasjon etter oppstart av behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulitt synes å være en svært sjelden idiosynkratisk reaksjon på metylfenidateksponering. Det er få holdepunkter for at høyrisikopasienter kan identifiseres og de første symptomene kan være første indikasjon på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose basert på uttalt mistanke kan muliggjøre omgående seponering av metylfenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overveies hos enhver pasient som utvikler nye nevrologiske symptomer som samsvarer med cerebral ischemi ved metylfenidatbehandling. Disse symptomene kan omfatte sterk hodepine, nummenhet, svakhet, paralyse og koordinasjons-, syns, tale-, språk- eller hukommelsesforstyrrelser.

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

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.

Psykiatriske lidelser

Samtidige psykiatriske lidelser er vanlig ved ADHD og bør tas hensyn til ved foreskrivning av sentralstimulerende midler. Før behandling startes med metylfenidat, bør pasienten utredes for underliggende psykiatriske lidelser. Det bør også fastslås om det har vært slike lidelser i familien tidligere (se pkt. 4.2). Dersom det oppstår psykiatriske symptomer eller forverring av underliggende psykiatrisk lidelse, skal metylfenidat ikke gis hvis ikke nytten oppveier risikoen for pasienten.

Utvikling eller forverring av psykiatriske lidelser skal vurderes ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned samt ved hver konsultasjon. Seponering av behandlingen kan være aktuelt.

Forverring av underliggende psykotiske eller maniske symptomer

Metylfenidat kan forverre symptomer på atferds- og tankeforstyrrelser hos psykotiske pasienter.

Nye psykotiske eller maniske symptomer

Behandlingsutløste psykotiske symptomer (syns-/berørings-/hørselshallusinasjoner og vrangforestillinger) eller mani hos barn eller ungdom uten tidligere psykotisk sykdom eller mani i anamnesen kan forårsakes av metylfenidat i vanlige doser (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår maniske eller psykotiske symptomer bør metylfenidat overveies som mulig årsak og seponering av behandlingen kan være aktuelt.

Aggressiv eller fiendtlig atferd

Utvikling eller forverring av aggresjon eller fiendtlighet kan skyldes behandling med sentralstimulerende midler. Pasienter som behandles med metylfenidat bør overvåkes nøye for utvikling eller forverring av aggressiv atferd eller fiendtlighet ved behandlingsstart, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned samt ved hver konsultasjon. Legen bør vurdere behovet for justering av behandlingen hos pasienter med atferdsendringer og være oppmerksom på at opp- eller nedtitrering kan være relevant. Behandlingspauser kan vurderes.

Selv mordstendens

Pasienter som utvikler selvmordstanker eller -atferd ved ADHD-behandling bør omgående vurderes av sin lege. Forverring av en underliggende psykiatrisk lidelse og en mulig årsakssammenheng med metylfenidatbehandling bør vurderes. Behandling av en underliggende psykiatrisk lidelse kan være nødvendig og seponering av metylfenidat bør overveies.

Tics

Metylfenidat er forbundet med utvikling eller forverring av motoriske og verbale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert (se pkt. 4.8). Familiebakgrunn bør vurderes og klinisk utredning av tics eller Tourettes syndrom hos barn bør foretas før bruk av metylfenidat. Pasienter bør kontrolleres regelmessig med hensyn til utvikling eller forverring av tics ved behandling med metylfenidat. Kontroll skal foretas ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller ved hver konsultasjon.

Angst, uro eller spenning

Metylfenidat er forbundet med forverring av underliggende angst, uro eller spenning. Klinisk utredning av angst, uro eller spenning skal foretas før bruk av metylfenidat og pasienter bør kontrolleres regelmessig med hensyn til utvikling eller forverring av slike symptomer ved behandling, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller ved hver konsultasjon.

Bipolare lidelser

Spesiell forsiktighet bør utvises ved bruk av metylfenidat ved ADHD-behandling hos pasienter med samtidig bipolar lidelse (inkludert ubehandlet type I bipolar lidelse eller andre bipolare lidelser) på grunn av mulig utløsning av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med metylfenidat bør pasienter med samtidige depressive symptomer utredes med hensyn til mulig risiko for bipolar lidelse. En slik utredning bør omfatte en detaljert psykiatrisk anamnese samt familiær forekomst av selvmord, bipolar lidelse og depresjon. Grundig fortløpende overvåking er avgjørende hos disse pasientene (se "Psykiatriske lidelser" ovenfor og punkt 4.2). Pasienter bør overvåkes med hensyn til symptomer ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller ved hver konsultasjon.

Vekst

Moderat redusert vektøkning og veksthemming er rapportert ved langtidsbruk av metylfenidat hos barn (se pkt. 4.8).

Metylfenidats effekt på endelig høyde og vekt er hittil ukjent og under utredning.

Vekst skal kontrolleres ved behandling med metylfenidat, og høyde, vekt og appetitt skal registreres minst hver 6. måned i et vekstdiagram. Hos pasienter som ikke vokser eller øker sin høyde eller vekt som forventet kan det være nødvendig å avbryte behandlingen.

Krampeanfall

Metylfenidat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Metylfenidat kan senke krampeterskelen hos pasienter med krampeanfall i anamnesen, hos pasienter med tidligere EEG-forandringer uten krampeanfall samt i sjeldne tilfeller hos pasienter uten krampeanfall eller EEG-forandringer i anamnesen. Ved økt anfallsfrekvens eller dersom krampeanfall oppstår for første gang skal metylfenidat seponeres.

Misbruk, feilbruk og avvikende bruk

Pasientene skal overvåkes med hensyn til risiko for avvikende bruk, feilbruk og misbruk av metylfenidat.

Metylfenidat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent stoff- eller alkoholavhengighet på grunn av risikoen for misbruk, feilbruk eller avvikende bruk.

Kronisk misbruk av metylfenidat kan medføre uttalt toleranseutvikling og psykologisk avhengighet med varierende grad av unormal atferd. Klart psykotiske episoder kan opptre, spesielt ved parenteralt misbruk.

Pasientens alder, forekomst av risikofaktorer for legemiddelmisbruk (som samtidig opposisjonell trass- eller atferdsforstyrrelse og bipolar sykdom), tidligere eller nåværende legemiddelmisbruk skal overveies ved valg av ADHD-behandling. Forsiktighet er nødvendig hos emosjonelt labile pasienter, som de med tidligere stoff- eller alkoholavhengighet, da slike pasienter kan komme til å øke dosen på eget initiativ.

Hos noen pasienter med høy risiko for misbruk kan metylfenidat og andre sentralstimulerende midler være uegnet, og behandling med ikke-stimulerende midler bør overveies.

Seponering

Nøye veiledning er nødvendig ved seponering da dette kan avdekke depresjon samt kronisk overaktivitet. Noen pasienter kan trenge langtidsoppfølging.

Nøye veiledning er nødvendig ved seponering ved misbruk da det kan oppstå alvorlig depresjon.

Fatigue

Metylfenidat skal ikke brukes til forebygging eller behandling av vanlige tilstander av fatigue (kronisk tretthet).

Valg av formulering med metylfenidat

Valg av legemiddelform av preparater som inneholder metylfenidat skal foretas av behandlende spesialist på individuelt grunnlag og avhenger av tiltenkt effektvarighet.

Undersøkelser

Dette legemidlet inneholder metylfenidat som kan gi falskt positivt analysesvar for amfetamin, spesielt ved immunbasert analyse.

Idrettsutøvere må være oppmerksomme på at dette legemidlet kan gi en positiv reaksjon ved dopingkontroll.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Hematologiske effekter

Metylfenidats langtidssikkerhet er ikke helt kjent. Ved leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andre forstyrrelser, inkludert de som indikerer alvorlig nyre- eller leversykdom, skal seponering av behandlingen overveies (se pkt. 4.8).

Hjelpestoff: laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Det er ikke kjent hvordan metylfenidat kan påvirke plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler. Forsiktighet anbefales derfor ved kombinasjon av metylfenidat og andre legemidler, spesielt de med smalt terapeutisk vindu.

Metylfenidat metaboliseres ikke av cytokrom P450 i klinisk relevant grad. Induktorer eller hemmere av cytokrom P450 forventes ikke å ha noen relevant effekt på metylfenidats farmakokinetikk. Metylfenidats d- og l-enantiomerer hemmer heller ikke cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det foreligger imidlertid rapporter som indikerer at metylfenidat kan hemme metabolismen av kumarinantikoagulantia, antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, primidon) og visse antidepressiva (trisykliske og selektive serotoninreopptakshemmere). Det kan være nødvendig å justere dosen og måle plasmakonsentrasjonen (eller koagulasjonstid for kumarin) av disse legemidlenes ved oppstart eller seponering av samtidig metylfenidat.

Farmakodynamiske interaksjoner

Antihypertensiva

Metylfenidat kan redusere effekten av virkestoffer til behandling av hypertensjon.

Blodtrykksøkende legemidler

Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med metylfenidat samtidig med andre virkestoffer som også kan øke blodtrykket (se også avsnittene om kardiovaskulære og cerebrovaskulære komplikasjoner i pkt. 4.4).

På grunn av faren for en hypertensiv krise er metylfenidat kontraindisert hos pasienter under behandling (pågående eller i løpet av de siste 2 ukene) med ikke-selektive, irreversible MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Bruk sammen med alkohol

Alkohol kan forverre de sentralnervøse bivirkningene av psykoaktive virkestoffer, inkludert metylfenidat. Det anbefales derfor at pasienter avstår fra alkohol under behandling.

Bruk sammen med mat

Det er ikke utført studier av en mulig effekt av mat. Det anbefales derfor at Medikinet tabletter tas på en standardisert måte med hensyn til tidspunkt for måltider, dvs. at dosene bør gis til faste tider hver dag i forhold til måltider, helst til eller rett etter (se pkt. 4.2).

Bruk sammen med halogenert anestetika

Det er fare for plutselig blodtrykks- og hjerterytmekning under kirurgi. Ved planlagt kirurgi bør metylfenidat ikke brukes på operasjonsdagen.

Bruk sammen med alfa-2-agonister (f.eks. klonidin) som virker på sentralnervesystemet

Alvorlige bivirkninger, inkludert plutselig dødsfall, er rapportert ved samtidig bruk av klonidin. Sikkerhet ved bruk av metylfenidat i kombinasjon med klonidin eller andre alfa-2-agonister som virker på sentralnervesystemet, er ikke vurdert systematisk.

Bruk sammen med dopaminerge virkestoffer

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av metylfenidat og dopaminerge virkestoffer, inkludert antipsykotika. Da en dominerende effekt av metylfenidat er å øke ekstracellulære dopaminnivåer, kan metylfenidat være forbundet med farmakodynamiske interaksjoner når det gis sammen med direkte og indirekte dopaminagonister (inkludert DOPA og trisykliske antidepressiva) 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.

Det har vært spontanrapporter om neonatal kardiorespiratorisk toksisitet, spesifikt føtal takykardi og åndenød.

Dyrestudier har kun vist reproduksjonstoksiske effekter ved doser som er toksiske for moren (se pkt. 5.3).

Metylfenidat anbefales ikke under graviditet, hvis ikke det tas en klinisk beslutning om at utsettelse av behandlingen kan utgjøre en større risiko for svangerskapet.

Amming

Metylfenidat er påvist i morsmelk hos en kvinne behandlet med metylfenidat.

Det er rapportert ett tilfelle av uspesifisert vekttap i eksponeringsperioden hos et spedbarn, som gikk opp igjen i vekt etter at moren seponerte behandlingen med metylfenidat. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Det skal tas en beslutning om å avbryte ammingen eller seponere/avstå fra metylfenidatbehandling, hvor det tas hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det er ingen data fra mennesker på effekten av metylfenidat på fertilitet. I studier på dyr er det ikke observert noen klinisk relevante effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylfenidat forbedrer oppmerksomheten. Medikinet kan imidlertid forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsvansker, diplopi, tåkesyn, hallusinasjoner og andre bivirkninger i sentralnervesystemet (se pkt. 4.8).

Medikinet kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares om disse mulige effektene og rådes til å unngå aktiviteter som kan være risikofylte, som kjøring og bruk av maskiner, dersom de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Listen nedenfor viser alle bivirkninger sett i kliniske studier og i spontanrapporter etter markedsføring av Medikinet, samt de som er rapportert for andre formuleringer med metylfenidathydroklorid. Dersom bivirkningsfrekvensen var ulik for Medikinet og andre formulering med

metylfenidathydroklorid, ble den høyeste frekvensen fra databasene brukt. Tabellen er basert på data for barn, ungdom og voksne.

Frekvensvurdering:

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 ifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: nasofaryngitt

Mindre vanlige: gastroenteritt

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopen purpura

Ikke kjent: pancytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: overfølsomhetsreaksjoner som angionevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, ørehevelse, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urticaria, kløe, utslett og utbrudd

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer*

Svært vanlige: redusert appetitt**

Vanlige: anoreksi, moderat reduksjon i vekt- og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn*

Psykiatriske lidelser*

Svært vanlige: søvnløshet, nervøsitet

Vanlige: unormal atferd, aggresjon*, affektlabilitet, uro*, anoreksi, angst*, depresjon*, irritabilitet, rastløshet**, søvnforstyrrelse**, redusert libido**, panikkanfall**, stress**, bruksisme^o

Mindre vanlige: overvaktomhet, hørsels-, syns- og berøringshallusinasjoner*, sinne, selvmordstanker*, humørforandringer, humørsvingninger, selvmordstanker, gråting, psykotiske forstyrrelser*, tics* eller forverring av underliggende tics pga. Tourettes syndrom*, spenning***

Sjeldne: mani*, desorientering, libidoforstyrrelser

Svært sjeldne: selvmordsforsøk (inkludert fullført selvmord)*, forbigående deprimert humør*, unormale tanker, apati, gjentakende atferd, overfokusering

Ikke kjent: vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, forvirringstilstand, avhengighet, logoré

Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med omgående frisetting (frekvens ikke kjent).

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine

Vanlige: skjelving**, søvnighet, svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet

Mindre vanlige: sedasjon, akatisi***

Svært sjeldne: krampes, koreatiske bevegelser, reversibel ischemisk nevrologisk svikt, malignt nevroleptikasyndrom (rapportene var dårlig dokumentert, og i de fleste tilfellene fikk pasientene også andre virkestoffer, så betydningen av metylfenidat er uklar)

Ikke kjent: cerebrovaskulær sykdom* (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebral arteritt, cerebral okklusjon og cerebrovaskulære komplikasjoner), grand mal-krampes*, migrene, dysfemi.

Øyesykdommer

Mindre vanlige: diplopi, tåkesyn

Sjeldne: akkommodasjonsvansker, mydriasis, synsforstyrrelser

Hjertesykdommer*

Vanlige: takykardi**, palpitasjoner, arytmier
Mindre vanlige: brystmerter
Sjeldne: angina pectoris
Svært sjeldne: hjertestans, hjerteinfarkt
Ikke kjent: supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler

Karsykdommer*

Vanlige: hypertensjon, perifer kaldhet**
Svært sjeldne: cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynauds fenomen

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: hoste, faryngolaryngeale smerter, dyspné**
Ikke kjent: epistakse

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme**, munntørrethet**
Vanlige: magesmerter, magebesvær, oppkast, dyspepsi***, tannverk***, diaré (Dette oppstår vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan lindres ved samtidig matinntak.)
Mindre vanlige: forstoppelse

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: økte leverenzymmer
Svært sjeldne: leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert leverkoma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: hyperhidrose**, alopeci, kløe, utslett, urticaria
Mindre vanlige: angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander
Sjeldne: makulært utslett, erytem
Svært sjeldne: erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast legemiddelutslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: artralgi
Mindre vanlige: myalgi, muskelrykninger, stramme muskler**
Svært sjeldne: muskelkramper
Ikke kjent: trismus***

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: hematuri
Ikke kjent: inkontinens

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: Gynekomasti
Ikke kjent: erektil dysfunksjon, priapisme, forsterket og forlenget ereksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: pyreksi, veksthemming ved langtidsbruk hos barn*, følelse av indre rastløshet***, fatigue**, tørste***
Mindre vanlige: brystmerter
Svært sjeldne: plutselig hjertestans*
Ikke kjent: brystbesvær, hyperpyreksi

Undersøkelser

Vanlige: endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap*
Mindre vanlige: hjerterbilyder*, økte leverenzymmer
Svært sjeldne: økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet, redusert antall trombocytter, unormalt antall hvite blodceller

*Se punkt 4.4

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

***Basert på frekvensen beregnet i ADHD-studier hos voksne (ingen tilfeller ble rapportert i studier hos barn)

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 overdosering kan, hovedsakelig på grunn av overstimulering av det sentrale og sympatiske nervesystemet, medføre oppkast, uro, skjelving, hyperrefleksi, muskelrykninger, kramper (kan ledsages av koma), eufori, forvirring, hallusinasjoner, delirium, svetting, rødming, hodepine, hyperpyreksi, takykardi, palpitasjoner, hjertearytmier, hypertensjon, mydriasis, slimhinnetørrehet og rabdomyolyse.

Behandling

Det er intet spesifikt antidot mot Medikinet overdosering.

Behandling består av egnede støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvskading og eksterne stimuli som kan forverre overstimuleringen som allerede foreligger. Hvis tegn og symptomer ikke er for alvorlige og pasienten er ved bevissthet, kan mageinnholdet tømmes ved å utløse oppkast eller ved ventrikkelskylling. Før ventrikkelskylling foretas skal eventuell uro og kramper kontrolleres og luftveiene beskyttes. Andre tiltak for gastrointestinal avgiftning omfatter bruk av medisinsk kull og laksantia. Ved alvorlig forgiftning kan det gis en godt titrert dose av et benzodiazepin før ventrikkelskylling foretas.

Det skal gis intensivbehandling for å opprettholde god sirkulasjon og respirasjon og eksterne avkjølingstiltak kan være nødvendig ved hyperpyreksi.

Effekten av peritonealdialyse eller ekstrakorporal hemodialyse ved overdosering med metylfenidathydroklorid er ikke klarlagt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:Psykoanaleptika, psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika, sentralt virkende sympatomimetika

ATC-kode: N06BA04

Virkningsmekanisme

Medikinet er et svakt sentralstimulerende legemiddel med mer uttalte effekter på mentale enn motoriske funksjoner. Virkningsmekanismen hos mennesker er ikke fullstendig kjent, men dets effekter antas å skyldes kortikal stimulering og muligens stimulering av det retikulæraktiverende system.

Mekanismen bak Medikinet's mentale og atferdseffekter hos barn er ikke helt klarlagt og det er ingen overbevisende holdepunkter for at disse effektene er relatert til tilstanden i sentralnervesystemet. Det antas å blokkere reopptaket av noradrenalin og dopamin i presynaptiske nevroner og øke frisettingen av disse monaminene i det ekstranevronele rom. Medikinet er en racemisk blanding av d- og l-treenantiomerene av metylfenidat. d-enantiomeren er mer farmakologisk aktiv enn l-enantiomeren.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Medikinet absorberes raskt og nesten fullstendig. På grunn av uttalt "first pass"-metabolisme er den absolutte biotilgjengeligheten lav, kun 30 % (11-51 %) av dosen. Absorpsjonen akselereres når legemidlet tas til måltider, men dette har ingen effekt på den totale mengden som absorberes. Maksimal plasmakonsentrasjon på 7 ng/ml nås gjennomsnittlig 1-2 timer etter administrasjon av 10 mg. Det er betydelig individuelle variasjoner i maksimal plasmakonsentrasjon.

Det er betydelige individuelle variasjoner i plasmakonsentrasjoner som imidlertid gir lite overbevisende holdepunkter for den terapeutiske effekten. Den relativt korte halveringstiden korrelerer bra med virketiden på 1-4 timer.

Distribusjon

Metylfenidat og metabolittene distribueres i plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Metylfenidat og metabolittene har lav plasmaproteinbinding (10-33 %). Distribusjonsvolumet etter en enkel intravenøs dose er 2,2 l/kg ($2,65 \pm 1,1$ l/kg for d-metylfenidat og $1,8 \pm 0,9$ l/kg for l-metylfenidat).

Biotransformasjon

Metylfenidats metabolisme er rask og omfattende. Maksimale plasmakonsentrasjoner av 2-fenyl-2-piperidyleddiksyre (PPAA) oppnås ca. 2 timer etter administrasjon av metylfenidat og er 30-50 ganger høyere enn for modersubstansen. Halveringstiden til PPAA er omtrent dobbelt så lang som for metylfenidat og gjennomsnittlig systemisk clearance er 0,17 l/time/kg. Kun små mengder av hydroksylerte metabolitter (f.eks. hydroksymetylfenidat og hydroksyritalinsyre) kan påvises. Terapeutisk aktivitet synes hovedsakelig å skyldes modersubstansen.

Eliminasjon

Metylfenidat elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på ca. 2 timer. Gjennomsnittlig clearance etter en intravenøs enkeltdose er 0,565 l/time/kg ($0,40 \pm 0,12$ l/time/kg for d-metylfenidat og $0,73 \pm 0,28$ l/time/kg for l-metylfenidat). Etter oral administrasjon utskilles ca. 78-97 % av dosen innen 48-96 timer via urin og 1-3 % via feces i form av metabolitter. Kun små mengder (< 1 %) av uendret metylfenidat utskilles i urinen. En større andel av en intravenøs dose (89 %) elimineres i urinen innen 16 timer, trolig uavhengig av pH-verdien, som ritalinsyre.

Det er tilsynelatende ingen forskjell i metylfenidats farmakokinetikk hos barn med hyperkinetisk forstyrrelse/ADHD og friske voksne forsøkspersoner. Metylfenidats farmakokinetiske egenskaper er ikke undersøkt hos barn under 6 år eller hos eldre over 65 år.

Nyreutskillelsen av ritalinsyre kan reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

Mesteparten av dosen utskilles i urin som 2-fenyl-2-piperidyleddiksyre (PPAA, 60-86 %).

Pasientfaktorer

Det er tilsynelatende ingen forskjell i metylfenidats farmakokinetikk hos barn med hyperkinetisk forstyrrelse/ADHD og friske voksne forsøkspersoner.

Eliminasjonsdata fra pasienter med normal nyrefunksjon indikerer at nyreutskillelse av uendret metylfenidat nesten ikke reduseres i det hele tatt ved nedsatt nyrefunksjon, mens nyreutskillelse av PPAA kan reduseres.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

I livstidsstudier av karsinogenitet hos rotter og mus ble økt antall maligne leversvulster kun registrert hos hannmus. Signifikansen av dette funnet for mennesker er ukjent.

Metylfenidat påvirket ikke reproduksjonsevne eller fertilitet i lave multiplum av den kliniske dosen.

Graviditet - embryo/fosterutvikling

Metylphenidat anses ikke å være teratogent hos rotter og kaniner. Fostertoksisitet (dvs. totalt kulltap) er registrert hos rotter ved doser som var toksiske for moren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Pregelatinisert maisstivelse
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Medikinet 5 mg tabletter

Pakningsstørrelser: 20, 28, 30, 50 eller 56 tabletter

Esker med tabletter pakket i PVC/PE/PVdC hvite opake blisterpakninger varmemorseglet til aluminiumsfolie.

Medikinet 10 mg tabletter

Pakningsstørrelser: 20, 28, 30, 50, 56, 98 eller 100 tabletter

Esker med tabletter pakket i PVC/PVdC hvite opake blisterpakninger varmemorseglet til aluminiumsfolie.

Medikinet 20 mg tabletter

Pakningsstørrelser: 30, 50 eller 56 tabletter

Esker med tabletter pakket i PVC/PVdC hvite opake blisterpakninger varmemorseglet til aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co, KG
Kuhloweg 37
Iserlohn Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 06-4110

10 mg: 06-4117

20 mg: 06-4118

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16.05.2007 / 11.11.2013

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2023