

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylphenidate Consilient Health 2 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 2 mg metylfenidathydroklorid

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

90 mg/ml propylenglykol

175 mg/ml sorbitol

0,4 mg/ml natriumbenzoat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

ADHD ("Attention Deficit/Hyperactivity Disorder") (barn over 6 år og ungdom)

Metylfenidat er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år og voksne med ADHD ("attention deficit/hyperactivity disorder") når det er vist at andre terapeutiske tiltak alene ikke er tilstrekkelig. Behandlingen skal innledes og gjøres under tilsyn av en spesialist i atferdsforstyrrelser hos barn. Diagnosen skal stilles i henhold til DSM-kriterier eller ICD-retningslinjer, 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 opplæringstiltak og psykologiske 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 hos alle barn med ADHD, og en avgjørelse om bruk av legemiddelet 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 legemiddel baseres på en streng vurdering av alvorlighetsgraden av barnets symptomer. Metylfenidat bør alltid brukes i henhold til godkjent indikasjon og i henhold til retningslinjer for forskrivning/diagnostisering.

Narkolepsi (hos voksne)

Symptomer på narkolepsi inkluderer søvnighet på dagtid, upassende søvnepisoder og plutselig tap av muskeltonus.

Methylphenidate Consilient Health er en annenlinjebehandling for lindring av overdreven søvnighet på dagtid hos pasienter som lider av narkolepsi. Behandlingen bør ledes av leger med spesiell erfaring innen narkolepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen av metylfenidat bør individualiseres i henhold til pasientens kliniske behov og respons.

Narkolepsi

Voksne:

Gjennomsnittlig daglig dose er 10-15 ml (20-30 mg). Den daglige dosen skal deles inn i 2-3 enkeltdoser. Noen pasienter trenger daglig doser på 20-30 ml (40-60 mg), mens andre responderer på doser på 5-7,5 ml (10-15 mg) daglig. Pasienter som ikke får sove dersom legemiddelet inntas sent på dagen, bør siste dose inntas før klokken 18.00.

Ved behandling av narkolepsi er det viktig å opprettholde en konsekvent dag-natt-rytme med faste tider. Medisinen bør tilpasses denne rytmen.

Behandlingens varighet

Etter tilstrekkelig behandlingsrespons, bør behandling med legemidler for narkolepsi fortsette så lenge den forblir klinisk effektiv.

ADHD

Behandling må startes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av atferdsforstyrrelser hos barn og 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 med plutselig hjertedød/uforklarlig død og nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og 4.4).

Monitorering under behandling

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

- Blodtrykk og puls bør registreres i et percentilskjema ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned.
- Høyde, vekt og appetitt hos barn 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 feilbruk, misbruk og avhengighet av metylfenidat.

Dosetitrering

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

Maksimal daglig dose av metylfenidat er 60 mg.

Barn (over 6 år):

Start med 2,5 ml (5 mg) en eller to ganger daglig (f.eks. til frokost og lunsj), øk dosen og administreringsfrekvensen ved behov med ukentlige økninger på 2,5-5 ml (5-10 mg) i den daglige dosen. Doser over 30 ml (60 mg) daglig anbefales ikke. Den totale daglige dosen skal administreres i delte doser (vanligvis 2-3).

For å unngå vanskeligheter med innsovning, bør den siste dosen normalt ikke gis innen 4 timer før leggetid. Hvis effekten av legemiddelet avtar for tidlig i løpet av kvelden, kan atferdsproblemer og/eller manglende evne til å sovne oppstå igjen. En liten kveldsdose kan kanskje hjelpe på dette. Fordeler og ulemper med en liten kveldsdose kontra problemer med å sovne bør vurderes.

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. Hos barn og ungdom avsluttes behandling med metylfenidat vanligvis i løpet av eller etter puberteten. En lege som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder) hos pasienter med ADHD, bør regelmessig revurdere nytten av langtidsbruk av legemiddelet 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 pasientens tilstand (hos barn fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring opprettholdes når behandling med legemiddelet 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 paradoksal forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller seponeres.

Voksne

Metylfenidat er ikke tiltenkt bruk på voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen er ikke fastslått.

Eldre (>65 år)

Metylfenidat bør ikke brukes hos eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

Barn under 6 år

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Methylphenidate Consilient Health er til oral bruk. Rist flasken i minst 10 sekunder før bruk. En doseringssprøyte på 10 ml (med 0,5 ml graderinger) følger med for nøyaktig måling av den foreskrevne dosen av miksturen. Det anbefales at helsepersonell informerer pasienten eller omsorgspersonen om hvilken sprøyte som skal brukes for å sikre at riktig volum administreres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor metylfenidat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Glaukom
- Feokromocytom
- Behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidase-hemmere (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
- Diagnostisert eller tidligere depresjon, anorexia nervosa/anorektiske forstyrrelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsleieforstyrrelser, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse
- Diagnostisert 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 kanalopati (forstyrrelser forårsaket av dysfunksjon i ionekanaler)
- Eksisterende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, karlidelser inkludert vaskulitt eller slag eller kjente risikofaktorer for cerebrovaskulære sykdommer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med metylfenidat er ikke indisert hos alle barn med ADHD og beslutningen om at legemiddelet skal brukes må baseres på en meget grundig vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten til barnets symptomer i forhold til 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 (barn), vekt, 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 er ikke begrenset til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fiendtlig atferd, agitasjon, angst, depresjon, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, mangel på spontanitet, tilbaketrukkenhet 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 legemiddelet 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 pasientens tilstand (hos barn fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring kan opprettholdes når behandling med legemiddelet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Bruk hos voksne

Metylfenidat er ikke beregnet til bruk hos voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

Bruk hos eldre

Metylfenidat bør ikke brukes hos eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

Bruk hos barn under 6 år

Metylfenidat bør ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått 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 hjertedød eller uforklarlig død eller malign arytmi) og fysisk undersøkelse for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere spesialistundersøkelser av hjertet dersom initiale 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. 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 persentilskjema 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 (se pkt. 4.3).**

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 pasienter, 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 ikke anbefalt til pasienter som har kjente strukturelle anomalier i hjertet, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gi økt sensitivitet for sympatomimetiske effekter av stimulerende legemidler.

Feilbruk og kardiovaskulære hendelser

Feilbruk av legemidler som virker stimulerende på sentralnervesystemet 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.

Priapisme

Forlengede og smertefulle ereksjoner er rapportert i forbindelse med metylfenidatlegemidler, hovedsakelig i forbindelse med en endring i metylfenidatbehandlingsregimet (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler unormalt vedvarende eller hyppige og smertefulle ereksjoner bør søke øyeblikkelig legehjelp.

Psykiske lidelser

Psykiske lidelser samtidig med ADHD er vanlig og bør tas i betraktning ved forskrivning av stimulerende legemidler. Før oppstart av behandling med metylfenidat skal pasienten undersøkes for underliggende psykiske lidelser, og familiehistorie med psykiske lidelser skal innhentes (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 legemidler (se pkt. 4.8). 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 og være oppmerksom på at opp- eller nedtitrering kan være nødvendig. Behandlingsavbrudd kan 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 (se pkt. 4.8). 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 (se pkt. 4.8). 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 med 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.**

Vekst

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

Anfall

Metylfenidat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Metylfenidat kan senke terskelen for epileptisk anfall hos pasienter med tidligere anfall, hos pasienter med tidligere EEG-avvik uten anfall og i sjeldne tilfeller hos pasienter uten tidligere anfall 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) 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 legemidler 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.

Valg av metylfenidatformulering

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

Screening for narkotika

Dette legemiddelet 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 (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder 175 mg sorbitol i hver ml. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/få dette legemiddelet. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Dette legemiddelet inneholder 90 mg propylenglykol i hver ml.

Dette legemiddelet inneholder 0,4 mg natriumbenzoat i hver ml.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som "natriumfritt".

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. I motsatt fall 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 antidepressiva (trisykliske legemidler og selektive serotoninreopptakshemmere).

Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene som allerede brukes og måle plasmakonsentrasjonene av legemiddelet (eller når det gjelder kumarin, koagulasjonstiden) ved oppstart eller seponering av metylfenidat.

Farmakodynamiske interaksjoner

Antihypertensiva

Metylfenidat kan redusere effekten 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).

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).

Samtidig bruk av alkohol

Alkohol kan forverre de negative CNS-effektene av psykoaktive substanser, inkludert metylfenidat. Det er derfor tilrådelig for pasienter å avstå fra alkohol under behandlingen.

Samtidig bruk av anestesimidler

Det er en risiko for plutselig blodtrykks- og pulsøkning 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)

Langtidssikkerheten ved bruk av metylfenidat i kombinasjon med klonidin eller andre sentralt virkende alfa-2-agonister har ikke blitt systematisk evaluert.

Samtidig bruk med dopaminerge legemidler

Forsiktighet anbefales ved administrering av metylfenidat sammen med dopaminerge legemidler, inkludert antipsykotika. Fordi en dominerende virkning av metylfenidat er å øke ekstrasellulære dopaminnivåer, kan metylfenidat være assosiert med farmakodynamiske interaksjoner når det administreres sammen med direkte og indirekte dopaminagonister (inkludert DOPA og trisykliske antidepressiva) eller med 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 1 000 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.

Metylfenidathydroklorid mikstur, oppløsning inneholder også propylenglykol (se pkt. 4.4).

Amming

Metylfenidat er funnet i morsmelk hos kvinner behandlet med metylfenidat. Det er én kasusrapport om et spedbarn som opplevde en uspesifisert vektreduksjon i løpet av eksponeringsperioden, men som kom seg og gikk opp i vekt etter at moren avsluttet behandlingen med metylfenidat. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Av sikkerhetsmessige årsaker må det tas en beslutning om å avbryte amming eller å avbryte/avstå fra metylfenidatbehandling tatt til betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med terapi for den ammende moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker på effekten av metylfenidat på fertilitet. Ingen relevante kliniske effekter på fertilitet ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner

Det er ingen spesielle anbefalinger for fertile kvinner. For kvinner som planlegger en graviditet, vennligst se avsnittet om "Graviditet" ovenfor.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylfenidathydroklorid kan forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsproblemer, diplopi og tåkesyn (se pkt. 4.8). Det kan ha 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 observert under kliniske studier og spontane rapporter etter markedsføring med metylfenidat og de som er rapportert med andre metylfenidathydrokloridformuleringer. Hvis bivirkningsfrekvenser med metylfenidat og metylfenidatformuleringen var forskjellige, ble den høyeste frekvensen av begge databasene brukt.

Frekvensestimater: 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 utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger						
Frekvens						
Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner som angio-nevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, artikulær hevelse, bulløse hudsykdommer, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus ¹ og utslett ¹			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer*	Redusert appetitt	Anoreksi, moderat redusert vektøkning eller høydevekst ved langvarig bruk hos barn ¹				
Psykiatriske lidelser*	Søvnløshet, nervøsitet	Affektlabilitet,	Psykotiske lidelser ¹ ,	Mani ¹ , desorientering	Selvmondsforsøk (inkludert	Vrangforestillinger ¹ ,

		aggresjon ¹ , agitasjon ¹ , angst ¹ , depresjon ¹ , irritabilitet, unormal oppførsel, rastløshet, søvnforstyrrelser, bruksisme ²	hallusinasjoner ¹ (auditive, visuelle, taktil), sinne, selvmordstan- ker ¹ , endret humør, humørsving- ninger, gråttilatilitet, tics ¹ , forverring av eksisterende tics i Tourettes syndrom ¹ , hypervigilans	ng, libidoforstyrrelse	fullført selvmord) ¹ , forbigående depresjon ¹ , unormale tanker, apati, repeterende oppførsel, overfokusering	tankeforstyrrelser ¹ , forvirringstilstand, avhengighet. Tilfeller av misbruk og avhengighet beskrives ofte med formuleringer med umiddelbar frigjøring, logoré
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor, svimmelhet, dyskinesi, psikomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedasjon		Kramper, koreoatoidiske bevegelser, reversibelt iskemisk nevrologisk underskudd, malignt nevroleptisk syndrom (NMS; rapportene var dårlig dokumentert og i de fleste av disse tilfellene fikk pasienten også andre legemidler, så rollen til metylfenidat er ikke kjent)	Cerebrovaskulære sykdommer ¹ (inkludert vaskulitt, hjerneblødning og cerebrovaskulære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal- anfall ¹ , migræne, stamming
Øye- sykdommer			Diplopi, tåkesyn	Akkommodasjonsvansker, mydriasis, synsforstyrrelser		
Hjerte- sykdommer*		Arytmier, takykardi, hjerterbank	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans, hjerteinfarkt	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler
Kar- sykdommer		Hypertensjon, perifer forkjølelse			Cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynauds	

					fenomen	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, faryngolaryngeal smerte, dyspné				Epistaxis
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, tørr munn	Magesmerter, diaré, ubehag i magen og oppkast	Forstoppelse			
Sykdommer i lever og galleveier			Økning av leverenzymmer		Unormal leverfunksjon inkludert leverkoma	
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose ³ , alopecia, kløe, utslett, urticaria	Angionevotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makulautsløtt, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, legemiddelindusert utslett	
Sykdommer i muskler bindevev og skjelett		Artralgi	Myalgi, muskelrykninger		Muskelkramper	Trismus ²
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri			Inkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Gynekomasti		Erektildysfunksjon, priapisme, hyppigere og vedvarende ereksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, veksthemming ved langvarig bruk hos barn ¹ , kronisk tretthet			Plutselig hjertedød ¹	Ubehag i brystet, hyperpyreksi
Under-søkelser		Vekttap ¹	Bilyd i hjertet ¹	Forhøyet alkalisk fosfatase i blod, forhøyet bilirubin i blod		

¹ Se pkt. 4.4 "Spesielle advarsler og forholdsregler for bruk"

² Basert på frekvensen beregnet i ADHD-studier hos voksne (ingen tilfeller ble rapportert i pediatriske studier).

³ Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne pasienter som ble rapportert med en høyere frekvens enn hos barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ved behandling av overdosering må det tas hensyn til den forlengede frigjøringen av metylfenidat fra formuleringer med forlenget frigjøring.

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, rødme, hodepine, hyperpyreksi, takykardi, palpitasjoner, hjertearytmier, hypertensjon, mydriasis, tørre slimhinner og rhabdomyolyse.

Behandling

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering med metylfenidat.

Behandling består av adekvate støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvsykdom og mot eksterne stimuli som kan forverre overstimuleringen som allerede er til stede. Effekten av medisinsk kull har ikke blitt fastslått.

Intensivbehandling må gis for å opprettholde nødvendig sirkulasjon og respirasjon. Ytre avkjøling kan være nødvendig for å redusere 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: N06B A04

Metylfenidat er et racemisk legemiddel som består av d-metylfenidat (d-MPH) og l-metylfenidat (l-MPH) i forholdet 1:1. L-enantiomeren antas å være farmakologisk inaktiv.

Metylfenidat er et mildt sentralstimulerende legemiddel med en mer fremtredende effekt på mental enn motorisk aktivitet. Virkningsmekanismen er ikke fullt ut forstått, men det antas at den stimulerende effekten skyldes en hemming av dopamin- og noradrenalin-reopptak i presynaptiske nevroner, og dermed øke disse nevrotransmitterne i det ekstraneuronale rommet.

Effekten på QT/QTc-intervallet av behandling med 40 mg deksmetylfenidathydroklorid, den farmakologisk aktive d-enantiomeren av metylfenidat, ble evaluert i en studie med 75 friske frivillige.

Maksimal gjennomsnittlig forlengelse av QTcF-intervaller var < 5 ms og den øvre grensen for 90 % konfidensintervall var under 10 ms for alle sammenkoblede sammenligningstidspunkter i forhold til placebo. Dette var under terskelen for klinisk relevans, og det var ingen klar eksponering-respons-relasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Virkestoffet metylfenidathydroklorid absorberes raskt og nesten fullstendig etter oral administrering. På grunn av omfattende første passasje-metabolisme er den absolutte biotilgjengeligheten 22 ± 8 % for d-enantiomeren og 5 ± 3 % for l-enantiomeren. Inntak av metylfenidat sammen med mat hadde ingen relevant innvirkning på absorpsjonen. Maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 40 nmol/l (11 ng/ml) nås ca. 1-2 timer etter administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon varierer markant fra pasient til pasient. Arealet under konsentrasjon-tid-kurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er proporsjonale med administrert dose.

Distribusjon

I blodet er metylfenidat og dets metabolitter fordelt i plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Metylfenidat og dets metabolitter har lav plasmaproteinbindingshastighet (10-33 %). Distribusjonsvolumet er $2,65 \pm 1,11$ l/kg for d-MPH og $1,80 \pm 0,91$ liter/kg for l-MPH. Metylfenidat krysser lett blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

Biotransformasjon av metylfenidat av karboksylesterasen CES1A1 er rask og omfattende. Det metaboliseres primært til ritalinsyre. Maksimal plasmakonsentrasjon av α -fenyl-2-piperidyleddiksyre (ritalinsyre) (PPAA) oppnås ca. 2 timer etter administrering av metylfenidat og er 30-50 ganger høyere enn for den uendrede substansen. Halveringstiden for PPAA er omtrent dobbelt så lang som for metylfenidat, og gjennomsnittlig systemisk clearance er 0,17 liter/time/kg. Akkumulering hos pasienter med nyreinsuffisiens er derfor mulig. Bare små mengder hydroksylerte metabolitter (f.eks. hydroksymetylphenidat og hydroksyritalinsyre) kan påvises. Terapeutisk aktivitet ser ut til å komme hovedsakelig på grunn av moderforbindelsen.

Eliminasjon

Metylphenidat elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 2 timer. Den systemiske clearance er $0,40 \pm 0,12$ liter/time/kg for d-MPH og $0,73 \pm 0,28$ l/t/kg for l-MPH. Etter oral administrering utskilles 78-97 % av dosen i urinen og 1-3 % i feces som metabolitter innen 48-96 timer. Uendret metylphenidat vises i urinen bare i små mengder (< 1 %). Hoveddelen av dosen skilles ut i urinen som PPAA, (60-86 %), antagelig uavhengig av pH.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonsdata fra pasienter med normal nyrefunksjon tyder på at nyreutskillelse av uendret metylphenidat ikke vil bli signifikant redusert ved nedsatt nyrefunksjon. Utskillelsen av metabolitten A-fenyl-2-piperidineddiksyre via nyrene vil mest sannsynlig bli redusert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

I livstidsstudier av karsinogenitet hos mus ble det sett økt forekomst av ondartede levertumorer hos hannmus ved en dose ca. 35 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose basert på mg/kg. Det antas at levertumorer kan være forårsaket av ikke-gentoksiske mekanismer som økt celledeling i leveren. Dette stemmer overens med den økte levervekten som ble observert i studien. I livstidsstudier av karsinogenitet hos rotter ble det ikke sett økt forekomst av svulster, høyeste dose som ble brukt var ca. 26 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose basert på mg/kg.

Drektighetsforløp, embryo-/fosterutvikling

Metylphenidat anses ikke å være teratogent hos rotter. Metylphenidat kan potensielt være teratogent hos kaniner. Metylphenidat svekket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnmus.

Juvenil toksisitet

I en konvensjonell studie ble metylphenidat administrert oralt i doser på opptil 100 mg/kg/dag til unge rotter fra den postnatale perioden (dag 7) til puberteten (uke 10). Som voksne (uke 13-14) ble redusert spontan motorisk aktivitet observert hos rotter behandlet med 50 mg/kg/dag eller høyere dose, og

redusert læring ble observert hos hunner behandlet med 100 mg/kg/dag. Den kliniske relevansen av disse dataene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Propylenglykol (E 1520)
Glyserol (E 422)
Makrogol
Natriumbenzoat (E211)
Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende) (E420)
Saltsyre (for pH-justering)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke kjent.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C

6.5 Emballasje (type og innhold)

150 ml ravgul glassflaske med barnesikker og manipuleringsikker plasthette (HDPE-skruelukking med ytre PP-hette).

Hver pakke inneholder én flaske, en LDPE-flaskeadapter og én doseringssprøyte (10 ml oral sprøyte med 0,5 ml-graderinger).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Consilient Health Limited
Floor 3, Block 3,
Miesian Plaza,
Dublin 2,
D02 Y754,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15044

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.06.2024

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2024