

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylphenidate Sandoz 18 mg depottabletter
Methylphenidate Sandoz 36 mg depottabletter
Methylphenidate Sandoz 54 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 18 mg metylfenidathydroklorid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 5,99 mg laktose (som monohydrat) og 0,34 mmol (7,8 mg) natrium.

Hver depottablett inneholder 36 mg metylfenidathydroklorid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 8,01 mg laktose (som monohydrat) og 0,68 mmol (15,6 mg) natrium.

Hver depottablett inneholder 54 mg metylfenidathydroklorid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 6,42 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

18 mg depottabletter:

Lysegul, rund filmdrasjert tablett (diameter 8 mm) med leveranse hull (synlig rundt lite hull) på den ene siden.

36 mg depottabletter:

Hvit, rund filmdrasjert tablett (diameter 10 mm) med leveranse hull (synlig rundt lite hull) på den ene siden.

54 mg depottabletter:

Rød, rund filmdrasjert tablett (diameter 10 mm) med leveranse hull (synlig rundt lite hull) på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)

Methylphenidate Sandoz 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.

Behandling skal igangsettes og overvåkes av en lege som er spesialist innen behandling av ADHD, f.eks. en barnelege med spesialkompetanse eller en barne- og ungdomspsykiater.

Spesielle diagnostiske hensyn ved ADHD hos barn

Diagnosen skal stilles i henhold til gjeldende DSM-kriterier eller ICD-retningslinjer og bør være basert på fullstendig sykdomshistorie og evaluering av pasienten. Tredjepartsbekreftelse er ønskelig, og 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, pedagogiske 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 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.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og overvåkes av en lege som er spesialist innen behandling av ADHD, f.eks. en barnelege med spesialkompetanse eller en barne- og ungdomspsykiater.

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 og nøyaktig registrering av høyde og vekt i et vekstskjema før behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Overvåking under behandling:

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

- Blodtrykk og puls bør registreres i et persentilskjema 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. En dosestyrke på 27 mg er tilgjengelig for dem som ønsker å forskrive doser mellom 18 mg og 36 mg.

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

Dosen kan justeres med trinn på 18 mg. Vanligvis kan dosejustering skje med om lag en ukes mellomrom.

Maksimal daglig dose Methylphenidate Sandoz er 54 mg.

Dosering

Pasienter som ikke allerede bruker metylfenidat

Methylphenidate Sandoz er ikke indisert hos alle barn med ADHD. En lav dose av korttidsvirkende metylfenidat kan være tilstrekkelig for pasienter som ikke er behandlet med metylfenidat tidligere. En forsiktig dosetitrering av behandlende lege er nødvendig for å unngå for høy dose metylfenidat. Anbefalt startdose av Methylphenidate Sandoz er 18 mg én gang daglig til pasienter som ikke allerede bruker metylfenidat eller til pasienter som bruker andre sentralstimulerende midler enn metylfenidat.

Pasienter som allerede bruker metylfenidat: Den anbefalte dosering av Methylphenidate Sandoz for pasienter som allerede tar metylfenidat tre ganger daglig med doser på 15 til 45 mg/dag er gitt i tabell 1. Doseringsanbefalingene er basert på gjeldende doseringsregime og klinisk vurdering.

TABELL 1

Anbefalt doseringstabell ved overgang fra andre metylfenidathydrokloridregimer til Methylphenidate Sandoz

Tidligere daglig dose metylfenidathydroklorid	Anbefalt dose Methylphenidate Sandoz
5 mg metylfenidat x 3	18 mg én gang daglig
10 mg metylfenidat x 3	36 mg én gang daglig
15 mg metylfenidat x 3	54 mg én gang daglig

Hvis bedring ikke observeres etter én måned med individuell dosejustering, bør legemidlet seponeres.

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 legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi. Det anbefales 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 paradoksal forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør dosen reduseres eller avbrytes.

Spesielle populasjoner

Voksne

Hos ungdom som har vedvarende symptomer i voksen alder og som har vist klar nytte av behandlingen, kan det være hensiktsmessig å fortsette behandlingen inn i voksen alder. Oppstart av behandling med metylfenidat hos voksne anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Eldre

Metylphenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen. Methylphenidate Sandoz er ikke undersøkt ved ADHD hos pasienter over 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Metylphenidat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Metylphenidat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Barn under 6 år

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

Administrasjonsmåte

Methylphenidate Sandoz er til oral bruk og skal tas én gang daglig om morgenen.

Methylphenidate Sandoz kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Methylphenidate Sandoz depottabletter skal svelges hele med rikelig væske, og må ikke tygges, deles eller knuses (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor metylfenidat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Glaukom
- Feokromocytom
- Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidase (MAO)-hemmere, eller hvis 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 stemningslidelser, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse
- Diagnostisert eller tidligere alvorlig (type I) bipolar (affektiv) lidelse med episodisk forløp (som ikke er velkontrollert)
- 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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med metylfenidat er ikke indisert hos alle pasienter med ADHD, og en avgjørelse om bruk av legemidlet må være basert på en svært grundig vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten av pasientens symptomer. Når behandling av barn overveies, skal vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten av barnets symptomer ses i sammenheng med barnets alder (6–18 år).

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, vekt, 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, uro, angst, depresjon, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, mangel på spontanitet, tilbaketrukkethet og overdreven perseverasjon.

En lege som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder), 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 anbefales 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 legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Bruk hos eldre

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen. Methylphenidate Sandoz er ikke undersøkt ved ADHD hos pasienter over 65 år.

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 foretas 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. Økninger i diastoliske og systoliske blodtrykksverdier ble også observert i data fra kliniske studier av voksne ADHD-pasienter. De kort- eller langvarige kliniske konsekvensene av disse kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent. Muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes ut fra effektene som er observert i data fra de kliniske studiene, spesielt når behandling av barn/ungdom fortsettes i voksen alder.

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.

Metylfenidat skal seponeres hos pasienter som har gjentatte målinger med takykardi, arytmi eller økt systolisk blodtrykk (>95. persentil) og henvisning til en kardiolog bør vurderes.

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.

Voksne

Plutselig død, slag og myokardinfarkt har blitt rapportert hos voksne som tar stimulerende legemidler i vanlige doser ved ADHD. Selv om det er uklart hvilken rolle stimulerende legemidler hadde ved disse tilfellene hos voksne, har voksne større sannsynlighet enn barn for å ha alvorlige strukturelle abnormiteter i hjertet, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, koronararteriesykdom eller andre alvorlige hjerteproblemer. Voksne med slike abnormiteter bør vanligvis ikke behandles med stimulerende legemidler.

Feilbruk og kardiovaskulære hendelser

Feilbruk av midler 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 synes å være 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 eller hukommelse.

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

Psykiatriske lidelser

Psykiatriske 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

eventuelle underliggende psykiatriske lidelser, og familiehistorie vedrørende psykiatriske 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

Behandlingsutløste psykotiske symptomer (hallusinasjoner og vrangforestillinger knyttet til syn/berøring/hørsel) eller mani hos pasienter uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av metylfenidat ved vanlige doser (se pkt. 4.8). 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. Aggresjon er rapportert hos pasienter som behandles med metylfenidat (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 huske på at det kan være hensiktsmessig med opp- eller nedtitrering av dosen. Avbrytelse av behandlingen 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 bør gjøres før bruk av metylfenidat. Pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn til 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

Angst, agitasjon og spenning er rapportert hos pasienter som behandles med metylfenidat (se pkt. 4.8). Metylfenidat er også forbundet med forverring av eksisterende angst, agitasjon eller spenning. Angst førte også til at noen pasienter seponerte metylfenidat. Kliniske undersøkelser av angst, agitasjon eller spenning bør gjøres før bruk av metylfenidat, og **pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn til 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 ”Psykiatriske lidelser” ovenfor og pkt. 4.2). Pasienter bør følges opp med hensyn til 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. Vekttap har blitt rapportert ved behandling med metylfenidat hos voksne (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. Hos voksne bør vekt kontrolleres regelmessig.

Krampeanfall

Metylfenidat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Metylfenidat kan senke krampeterskelen 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.

Priapisme

Langvarige og smertefulle ereksjoner er rapportert ved bruk av legemidler som inneholder metylfenidat, hovedsakelig i forbindelse med en endring i behandlingsregimet. Pasienter som utvikler unormalt langvarige eller hyppige og smertefulle ereksjoner, bør oppsøke lege umiddelbart.

Samtidig bruk av serotonerge legemidler

Det er rapportert om serotonergt syndrom etter samtidig administrering av metylfenidat og serotonerge legemidler. Ved behov for samtidig bruk av metylfenidat og et serotonergt legemiddel er det viktig å gjenkjenne symptomene på serotonergt syndrom raskt. Disse symptomene kan inkludere endringer i mental status (f.eks. uro, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære abnormaliteter (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordinasjon, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Metylfenidat skal seponeres så snart som mulig ved mistanke om serotonergt syndrom.

Misbruk, feilbruk og bruk til forlystelse

Pasienter bør nøye overvåkes med hensyn til 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 og bipolar lidelse), 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

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

Valg av metylphenidatformulering

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

Screening for narkotika

Dette preparatet inneholder metylphenidat som kan gi et falskt positivt resultat i laboratorietester for amfetaminer, spesielt med immunologiske metoder. Idrettsutøvere må være oppmerksomme på at dette legemidlet kan gi positiv reaksjon i dopingtester.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Hematologiske effekter

Sikkerheten ved langtidsbehandling med metylphenidat 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).

Risiko for gastrointestinal obstruksjon

Fordi Methylphenidate Sandoz depottabletter ikke kan deformeres og ikke merkbart endrer fasong i mage-tarmkanalen, bør preparatet vanligvis ikke gis til pasienter som har alvorlig innsnevring i mage-tarmkanalen (patologisk eller iatrogen) eller til pasienter med dysfagi eller betydelige problemer med å svelge tabletter. Det er i sjeldne tilfeller rapportert obstruktive symptomer hos pasienter med kjente strikturer i forbindelse med inntak av depotformuleringer av legemidler som ikke kan deformeres.

På grunn av depotformuleringen av Methylphenidate Sandoz bør den bare brukes hos pasienter som er i stand til å svelge tablettene hel. Pasientene bør informeres om at Methylphenidate Sandoz må svelges hele ved hjelp av væske. Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses. Legemidlet ligger inne i et skall som ikke absorberes og som er laget for å frigjøre legemidlet med en kontrollert hastighet. Tablettskallet skilles ut fra kroppen, og pasientene bør derfor ikke være bekymret hvis de av og til ser noe som ligner en tablett i avføringen.

Methylphenidate Sandoz inneholder laktose og natrium

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per depottablett, dvs. det er praktisk talt 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 inducerer 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

Antihypertensive legemidler

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 forsterke CNS-bivirkningene av psykoaktive legemidler, inkludert metylfenidat. *In-vitro*-data indikerer at alkoholkonsentrasjoner på over 10 % kan øke den kumulative frigjøringen av metylfenidat fra Methylphenidate Sandoz. Den kliniske relevansen av dette funnet knyttet til metylfenidateksponering etter oralt inntak av Methylphenidate Sandoz i kombinasjon med alkohol er ikke kjent. Pasienten bør derfor avstå fra bruk av alkohol under behandlingen.

Samtidig bruk av serotonerge legemidler

Det er rapportert om serotonergt syndrom etter samtidig administrering av metylfenidat og serotonerge legemidler. Ved behov for samtidig bruk av metylfenidat og et serotonergt legemiddel er det viktig å gjenkjenne symptomene på serotonergt syndrom raskt (se pkt. 4.4). Metylfenidat skal seponeres så snart som mulig ved mistanke om serotonergt syndrom.

Samtidig bruk av halogenerte anestesimidler

Det er en risiko for plutselig blodtrykksøkning og økt hjerterefrekvens 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)

Det er rapportert om alvorlige bivirkninger inkludert plutselig død, ved samtidig bruk av metylfenidat og klonidin. Sikkerheten ved langtidsbruk av metylfenidat i kombinasjon med klonidin eller andre sentraltvirkende alfa-2-agonister er ikke systematisk undersøkt.

Samtidig bruk av dopaminerne legemidler

Forsiktighet anbefales når metylfenidat administreres samtidig med dopaminerne 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 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. Tilfeller av neonatal kardiorespiratorisk toksisitet, nærmere bestemt føtal takykardi og pustebesvær, er rapportert ved spontanrapportering.

Dyrestudier har 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 skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Resultater basert på morsmelkprøver fra fem mødre viser at metylfenidatkonsentrasjonen i morsmelk fører til doser hos spedbarn tilsvarende 0,16 % til 0,7 % av mødrenes vektjusterte dose, og et melk- til mødrenes plasmaforhold som varierer mellom 1,1 og 2,7.

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. Det kan ikke utelukkes at det foreligger en risiko for barn som ammes.

Det må tas en beslutning om ammingen eller metylfenidatbehandlingen skal avbrytes, og man må vurdere fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data vedrørende effekten av metylfenidat på fertilitet hos mennesker. Det var ikke observert relevante virkninger i prekliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylfenidat kan forårsake svimmelhet, døsigheit og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsproblemer, diplopi og tåkesyn. Det kan derfor ha en moderat innflytelse på evnen til å kjøre 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 kliniske utprøvinger hos barn, ungdom og voksne og ved spontanrapportering etter markedsføring med Methylphenidate Sandoz depottabletter samt bivirkninger som er rapportert ved bruk av andre formuleringer av metylfenidathydroklorid. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved bruk av Methylphenidate Sandoz depottabletter og metylfenidatformuleringen var forskjellig, ble den høyeste frekvensen i de to 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 ut ifra tilgjengelige data)

Organklassesy- stem	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt , øvre luftveis-infeksjon#, sinusitt#				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi†, leukopeni†, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immun-systemet			Hypersensitivitetsreaksjoner, som angionevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, hevelse i øret, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urtikaria, pruritus, utslett og erupsjoner			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede		Anoreksi, redusert appetitt†,				

sykdommer		moderat reduksjon i vektøkning og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn*				
Psykiatriske lidelser	Insomni, nervøsitet	Affektlabilitet , aggresjon*, uro*, angst*†, depresjon*#, irritabilitet, unormal atferd, humør- svingninger, tics*, innsovnings- vansker#, nedstemthet#, depresjon#, nedsatt libido#, anspenthet#, bruksisme^, panikkanfall#	Psykotiske lidelser*, hallusinasjon knyttet til hørsel, syn og berøring*, sinne, selvmords- tanker*, endret sinns-stemning, rastløshet†, lett for å gråte, forverring av eksisterende tics ved Tourettes syndrom*, logorrhoea, hypervigilans, søvnfor- styrrelse	Mani*†, des- orientering , forstyrrels er i libido. forvirrings- tilstand†	Selvmords- forsøk (inkludert fullbyrdet selvmord)* †, forbigående nedstemthet *, unormale tanker, apati †, atferd med gjentatte handlinger, overfokuser- ing	Vrangfore- stillinger*†, tankeforstyrrels er*, avhengighet. Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med rask frisetting
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dyskinesi, psikomotor- isk hyperaktivitet , somnolens, parestesi#, spennings- hodepine#	Sedasjon, tremor†, letargi#		Konvulsjon, koreoatetoid e bevegelser, reversibel iskemisk nevrologisk deficit, nevroleptisk malignt syndrom (NMS, rapportene var mangelfullt dokumentert og i de fleste av tilfellene brukte pasientene også andre legemidler, og det er	Cerebro- vaskulære lidelser*† (inkludert vaskulitt, hjerneblød- ning, cerebro- vaskulære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal- kramper*, migrene†, stamming

					dermed uklart hvilken rolle metylfenidat hadde.)	
Øye-sykdommer		Akkommodasjonsforstyrrelser#	Tåkesyn†, tørre øyne#	Akkommodasjonsproblemer, nedsatt syn, diplopi		Mydriasis
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo#				
Hjerte-sykdommer*		Arytmi, takykardi, palpitasjoner	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans, myokardinfarkt	Supraventrikulær takykardi†, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler†, ekstra-systoler†
Karsykdommer*		Hypertensjon	Hetetokter#		Cerebral arteritt og/eller okklusjon, perifer kuldefølelse †, Raynauds fenomen	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspné†			Epistakse
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme†, munntørrehet†	Smerter i øvre abdomen, diaré, abdominalt ubehag, oppkast, dyspepsi#	Konstipasjon†			
Sykdommer i lever og galleveier		Økt alaninamino-transferase#	Økte leverenzymmer		Unormal leverfunksjon, inkludert akutt leversvikt og	

					hepatisk koma, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet†	
Hud- og underhuds-sykdommer		Alopesi, pruritus, utslett, urtikaria, hyperhidrose†	Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makuløst utslett, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, muskel-spenning#, muskel-spasmer#	Myalgi†, muskel-rykninger		Muskel-kramper	Trismus [^]
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri, hyppig vannlating			Inkontinens
Lidelser i kjønns-organer og brystsykdommer		Erekttil dysfunksjon#		Gynekoma sti		Priapisme*, forsterket ereksjon*, forlenget ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, veksthemming ved langtidsbruk hos barn*, fatigue†, irritabilitet#, nervøsitet#, asteni#, tørste#	Brystmerter		Plutselig hjertedød*	Ubehag i brystet†, hyperpyreksi
Under-søkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap*	Bilyd på hjertet*		Redusert blodplatetall, unormalt antall hvite blodceller	

*Se pkt. 4.4.

Frekvens fra kliniske studier med voksne, ikke data fra kliniske studier med barn og ungdom. Kan også være relevant for barn og ungdom.

† Bivirkning fra kliniske studier hos voksne som ble rapportert med 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

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

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 og tørre slimhinner.

Behandling:

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdose 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. Effekten av medisinsk kull har ikke blitt fastslått.

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: psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika, ATC-kode: N06BA04

Virkningsmekanisme

Metylfenidathydroklorid er en mild stimulant av det sentrale nervesystemet (CNS).

Virkningsmekanismen ved ADHD er ikke kjent. Man antar at metylfenidat blokkerer gjenopptaket av noradrenalin og dopamin presynaptisk, og øker frigjøringen av disse monoaminene i det ekstraneuronale rom. Metylfenidat er en racemisk blanding som består av d- og l-isomerene. D-isomeren er mer farmakologisk aktivt enn l-isomeren.

Klinisk effekt og sikkerhet

I de pivotale kliniske studiene ble metylfenidat depottabletter gitt til 321 pediatriske pasienter som allerede var stabilisert på formuleringer med umiddelbar frisetting (immediate-release – IR) av metylfenidat og til 95 pediatriske pasienter som ikke tidligere hadde brukt metylfenidat.

Kliniske studier hos pedatriske pasienter har vist at effekten av metylfenidat depottabletter vedvarer i inntil 12 timer etter inntak når tablettene ble tatt én gang daglig om morgenen.

Åtte hundre og nittini (899) voksne med ADHD i alderen 18 til 65 år ble undersøkt i tre dobbeltblindede, placebokontrollerte studier av 5 til 13 ukers varighet. En viss korttidseffekt er vist for metylfenidat depottabletter i et doseområde på 18 til 72 mg/døgn, men dette er ikke vist konsistent utover 5 uker. I en studie hvor respons ble definert som minst 30 % reduksjon fra baseline i "Conners' Adult ADHD Rating Scales" (CAARS) ADHD-symptom totalscore i uke 5 (endepunkt), og analysert under forutsetning av at forsøkspersoner med manglende data ved siste besøk var non-respondere, responderte en signifikant høyere andel av pasientene på behandling med metylfenidat depottabletter i doser på 18, 36 eller 72 mg/døgn sammenlignet med placebo. I de to andre studiene, analysert under forutsetning av at forsøkspersoner med manglende data ved siste besøk var non-respondere, var metylfenidat depottabletter numerisk bedre enn placebo, men det ble ikke vist statistisk signifikant forskjell mellom metylfenidat depottabletter og placebo i andelen av pasienter som oppfylte forhåndsdefinerte responskriterier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metylfenidat absorberes raskt. Etter oral administrering av Methylphenidate Sandoz depottabletter til voksne vil overtrekket på tablettene løses opp, og plasmakonsentrasjonen av aktiv substans når sitt første maksimum i løpet av 1 til 2 timer. Metylfenidat i det indre legemiddellaget frigjøres gradvis over de neste timene. Toppkonsentrasjon i plasma nås etter om lag 6 til 8 timer, etterfulgt av en gradvis reduksjon i plasmanivåene. Ved administrasjon av Methylphenidate Sandoz depottabletter én gang daglig minimeres fluktuasjonene mellom topp- og bunnkonsentrasjoner som man får ved inntak av metylfenidat (med umiddelbar frisetting) gitt tre ganger daglig. Absorpsjonsgraden av metylfenidat i depottabletter gitt én gang daglig er generelt sammenlignbar med konvensjonelle preparater med umiddelbar frigivelse.

Etter administrasjon av Methylphenidate Sandoz depottabletter 18 mg én gang daglig hos 36 voksne var gjennomsnittsverdien for farmakokinetiske parametre: $C_{\max}$ $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), $T_{\max}$ $6,8 \pm 1,8$ (timer), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng timer/ml), og $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (timer).

Det var ingen forskjeller i farmakokinetikk ved Methylphenidate Sandoz depottabletter etter éngangsdosering og gjentatt daglig éngangsdosering. Dette indikerer at man ikke har noen signifikant akkumulering av aktiv substans. AUC og $t_{1/2}$ etter gjentatt daglig éngangsdosering er lik tilsvarende parametre observert etter første gitte dose på 18 mg Methylphenidate Sandoz depottabletter.

Etter administrasjon av Methylphenidate Sandoz depottabletter i enkeltdoser på 18, 36 og 54 mg/dag til voksne, viste $C_{\max}$ og $AUC_{(0-\text{inf})}$ for metylfenidat doseproporsjonalitet.

Distribusjon

Plasmakonsentrasjonen av metylfenidat hos voksne avtar bi-eksponensielt etter oral administrasjon. Halveringstiden for metylfenidat hos voksne etter oralt inntak av Methylphenidate Sandoz depottabletter, var ca. 3,5 timer. Proteinbindingsgraden for metylfenidat og metabolittene er ca. 15 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er ca. 13 liter/kg.

Biotransformasjon

Hos mennesker blir metylfenidat metabolisert hovedsakelig ved de-esterifisering til alfa-fenyl-piperidin-eddiksyre (PPA, ca. 50 ganger så høyt nivå i forhold til uforandret substans), som har liten eller ingen farmakologisk aktivitet. Hos voksne er metabolismen til PPA ved Methylphenidate Sandoz depottabletter gitt én gang daglig lik metabolismen ved metylfenidat gitt tre ganger daglig. Metabolismen for Methylphenidate Sandoz depottabletter gitt én gang daglig endres ikke ved gjentatt dosering.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for metylfenidat hos voksne etter oralt inntak av Methylphenidate Sandoz depottabletter var ca. 3,5 timer. Innen 48 til 96 timer etter oral administrering er ca. 90 % av dosen eliminert i urin og 1 til 3 % av dosen i feces som metabolitter. Små mengder med uforandret metylfenidat gjenfinnes i urin (mindre enn 1 %). Alfa- fenyl-piperidin-eddiksyre er hovedmetabolitten i urin (60–90 %).

Etter oral dosering av radiomerket metylfenidat hos mennesker ble om lag 90 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen. Hovedmetabolitten i urin var PPA, som stod for ca. 80 % av dosen.

Effekt av mat

Hos pasientene var det ingen forskjell verken i farmakokinetikk eller i farmakodynamikk når Methylphenidate Sandoz depottabletter ble gitt etter en fettrik frokost på tom mage.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Hos friske voksne var gjennomsnittlig dosejusterte $AUC_{(0-\text{inf})}$ -verdier for Methylphenidate Sandoz depottabletter på 36,7 ng timer/ml hos menn og 37,1 ng timer/ml hos kvinner, uten påviselige forskjeller mellom de to gruppene

Etnisitet

Hos friske voksne som fikk Methylphenidate Sandoz depottabletter var dosejustert $AUC_{(0-\text{inf})}$ konsistent på tvers av etniske grupper. Imidlertid kan antallet personer ha vært utilstrekkelig for å oppdage etniske variasjoner i farmakokinetikk.

Alder

Farmakokinetikken for Methylphenidate Sandoz depottabletter har ikke vært undersøkt hos barn under 6 år. Hos barn i alderen 7–12 år er farmakokinetikken til henholdsvis 18 mg, 36 mg og 54 mg Methylphenidate Sandoz depottabletter (gjennomsnitt $\pm$ SD): C_{max} henholdsvis 6,0 $\pm$ 1,3, 11,3 $\pm$ 2,6 og 15,0 $\pm$ 3,8 ng/ml, T_{max} henholdsvis 9,4 $\pm$ 0,02, 8,1 $\pm$ 1,1, 9,1 $\pm$ 2,5 timer og $AUC_{0-11,5}$ henholdsvis 50,4 $\pm$ 7,8, 87,7 $\pm$ 18,2, 121,5 $\pm$ 37,3 ng timer/ml.

Nyresvikt

Det er ingen erfaring med bruk av Methylphenidate Sandoz depottabletter hos pasienter med nyresvikt. Etter oral administrasjon av radiomerket metylfenidat til mennesker, ble metylfenidat i stor grad metabolisert, og om lag 80 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen i form av PPA. Da renal clearance ikke er viktig for total clearance av metylfenidat, forventer man at nyresvikt har liten effekt på farmakokinetikken til Methylphenidate Sandoz depottabletter.

Leversvikt

Det er ingen erfaring med bruk av Methylphenidate Sandoz depottabletter hos pasienter med leversvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenisitet

I livsløpsstudier av karsinogenitet hos rotte og mus ble økt antall maligne levertumorer funnet kun hos hannmus. Betydningen av dette funnet for mennesker er ikke kjent.

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

Drektighetsforløp, embryo-/fosterutvikling

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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Legemiddellag

Polyetylenoksid

Suksinsyre

Povidon (K25)

Butylhydroksytoluen

Stearinsyre

Trykklag

Polyetylenoksid

Natriumklorid

Povidon (K25)

Butylhydroksytoluen

Rødt jernoksid (E 172)

Stearinsyre

Membranlag

Celluloseacetat

Poloksamer 188

Legemiddeldrasjering

Hypromellose

Suksinsyre

Filmdrasjering

Blandingen til filmdrasjering består av:

- Laktosemonohydrat

- Hypromellose

- Titandioksid (E 171)

- Makrogol 4000

I tillegg i 18 mg depottabletter:

Gult jernoksid (E 172)

I tillegg i 54 mg depottabletter:

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Holdbarhet etter at flasken er åpnet:

6 måneder.

Oppbevaringsbetingelser etter at flasken er åpnet:

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Depottablettene er pakket i polyetylen flasker med høy tetthet (HDPE) med en barnesikret polypropylenlukning (PP-skrukork) med tørkeplugg.

Pakningsstørrelse:

28 eller 30 depottabletter eller flerpakninger som inneholder 60 (2 pakninger à 30) eller 90 (3 pakninger à 30) depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

18 mg: 10-8123

36 mg: 10-8124

54 mg: 10-8125

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.01.2012

Dato for siste fornyelse: 23.07.2016

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2023