



Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Medikinet 5 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Medikinet 10 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Medikinet 20 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Medikinet 30 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Medikinet 40 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Medikinet 50 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Medikinet 60 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Medikinet 5 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 5 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 4,35 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 63,57 - 72,71 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

Medikinet 10 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 10 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 8,65 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 127,14 - 145,42 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

Medikinet 20 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 20 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 17,30 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 114,65 - 131,13 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

Medikinet 30 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 30 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 25,95 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 69,60 - 79,61 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

Medikinet 40 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 40 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 34,60 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 92,80 - 106,14 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

Medikinet 50 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 50 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 43,25 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 116,00 - 132,68 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

Medikinet 60 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Hver kapsel med modifisert frisetting, hard inneholder 60 mg metylfenidathydroklorid, tilsvarende 51,90 mg metylfenidat.
Hjelpestoff med kjent effekt: 139,20 - 159,22 mg sukrose/kapsel med modifisert frisetting, hard.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Medikinet 5 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Hvit opak kapselbunn/hvit opak kapseltopp (15,9 mm) med hvite og blå korn.

Medikinet 10 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Hvit opak kapselbunn/lyslilla opak kapseltopp (15,9 mm) med hvite og blå korn.

Medikinet 20 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Lyslilla opak kapselbunn/lyslilla opak kapseltopp (15,9 mm) med hvite og blå korn.

Medikinet 30 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Lysegrå opak kapselbunn/mørklilla opak kapseltopp (15,9 mm) med hvite og blå korn.

Medikinet 40 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Grå opak kapselbunn/mørklilla opak kapseltopp (18,0 mm) med hvite og blå korn.

Medikinet 50 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Lilla opak kapselbunn/mørklilla opak kapseltopp (18,0 mm) med hvite og blå korn.

Medikinet 60 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

Mørklilla opak kapselbunn/mørklilla opak kapseltopp (19,4 mm) med hvite og blå korn.

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 og voksne når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.

Behandlingen skal startes og skje under veiledning av en lege med spesialisering innen ADHD, f.eks. en spesialutdannet barnelege, en barne- og ungdomspsykiater eller en psykiater.

Særlige diagnostiske vurderinger ved ADHD 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.

Særlige diagnostiske vurderinger ved ADHD hos voksne

Diagnosen skal stilles i henhold til gjeldende DSM-kriterier eller retningslinjene i ICD og skal baseres på full anamnese og vurdering av pasienten.

Dette syndromets spesifikke etiologi er ukjent, og det foreligger ikke én enkelt diagnostisk test. Voksne med ADHD har symptommmønstre som kjennetegnes av rastløshet, utålmodighet og uoppmerksomhet. Symptomer som hyperaktivitet pleier å avta med alderen, muligens grunnet adaptasjon, nevrologisk utvikling og selvmedisinering. Uoppmerksomhetssymptomer er mer uttalte og har større innvirkning på voksne med ADHD. Diagnostisering av voksne bør omfatte et strukturert pasientintervju for å kartlegge nåværende symptomer. Tidligere forekomst av ADHD i barndommen er en forutsetning og må stadfestes i ettertid (ut fra pasientjournalen eller, dersom den ikke er tilgjengelig, gjennom passende og strukturerte metoder/intervjuer). Bekreftelse fra tredjepart er ønskelig, og Medikinet bør ikke startes dersom det ikke med sikkerhet kan verifiseres ADHD-symptomer i barndommen. Det skal ikke stilles en diagnose utelukkende basert på forekomst av ett eller flere symptomer. Beslutning om å bruke et sentralstimulerende middel hos voksne må baseres på en svært grundig vurdering, og diagnosen må omfatte moderat eller alvorlig funksjonsnedsettelse i minst 2 situasjoner (for eksempel sosialt, akademisk og/eller yrkesutøvelse) og påvirke flere aspekter ved personens tilværelse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen skal startes og gjennomføres under veiledning av en lege med spesialisering innen behandling av ADHD, f.eks. en spesialutdannet barnelege, en barne- og ungdomspsykiater eller en psykiater.

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). For voksne skal kun vekt journalføres (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fortløpende overvåking:

Vekst (barn), vekt, 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 (barn), 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

Generelt:

- Laveste totale døgndose som gir tilfredsstillende symptomkontroll bør benyttes. Virkningen inntreffer innen en time etter inntak hvis dosen er høy nok.
- Barn bør ikke ta Medikinet kapsler med modifisert frisetting for sent om morgenen, siden dette kan føre til søvnvansker.
- For dosering som ikke er praktisk mulig med denne styrken, foreligger andre styrker av dette legemidlet og andre legemidler som inneholder metylfenidat.

Barn

Forsiktig dosetitrering er nødvendig ved oppstart av metylfenidatbehandling.

Dette oppnås vanligvis med en formulering med umiddelbar frisetting fordelt på flere doser. 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.

Medikinet 10 mg kapsler med modifisert frisetting en gang daglig kan brukes i stedet for 5 mg to ganger daglig av metylfenidathydroklorid som frisettes umiddelbart, ved oppstart av behandling hvor behandlende lege anser at dosering to ganger daglig er egnet men administrasjon av behandling to ganger daglig ikke er mulig.

Medikinet består av en komponent som frisettes umiddelbart (50 % av dosen) og en komponent med modifisert frisetting (50 % av dosen). Medikinet 10 mg gir dermed en dose på 5 mg som frisettes umiddelbart og en dose på 5 mg metylfenidathydroklorid med forsinket frisetting. Den delen av hver dose som har forsinket frisetting er designet for å opprettholde en behandlingsrespons gjennom ettermiddagen uten behov for en dose midt på dagen. Den er designet for å gi terapeutiske plasmanivåer i en periode på ca. 8 timer, som sammenfaller med skoledagen fremfor hele dagen (se pkt. 5.2). For eksempel er 20 mg Medikinet tenkt å erstatte 10 mg til frokost og 10 mg til lunsj av metylfenidathydroklorid med umiddelbar frisetting.

Pasienter som bruker en formulering med metylfenidathydroklorid med umiddelbar frisetting kan bytte til den milligramekvivalente døgndosen av Medikinet kapsler med modifisert frisetting.

Hvis effekten av legemidlet opphører for tidlig på kvelden, kan det imidlertid igjen oppstå atferdsforstyrrelser. En liten dose (5 mg) av en metylfenidathydrokloridtablett med umiddelbar frisetting sent på dagen kan bidra til å løse dette problemet. I så fall kan man overveie om adekvat symptomkontroll kan oppnås med en dosering der metylfenidathydroklorid med umiddelbar frisetting gis to ganger daglig.

Fordelene og ulempene med en liten dose metylfenidathydroklorid med umiddelbar frisetting om kvelden kontra søvnforstyrrelser bør overveies.

Behandlingen bør ikke fortsette med Medikinet kapsler hvis det er påkrevd med en sen dose med metylfenidathydroklorid med umiddelbar frisetting, med mindre den samme ekstradosen også var påkrevd for konvensjonell behandling med metylfenidathydroklorid med umiddelbar frisetting i tilsvarende doser som ved frokost/lunsj.

Laveste totale døgndose som gir tilfredsstillende symptomkontroll bør benyttes.

Maksimal døgndose av metylfenidathydroklorid hos barn er 60 mg.

Voksne

Fortsettelse av metylfenidatbehandling

Voksne pasienter som har hatt god effekt av behandling med Medikinet i barndommen og/eller ungdommen, kan fortsette med behandling med Medikinet i voksen alder, innledningsvis med samme døgndose (mg/døgn). Behov eller mulighet for dosejustering må vurderes regelmessig, avhengig av effekt og toleranse.

Voksne som ikke har brukt Medikinet tidligere

Enhver behandling med metylfenidat krever individuell dosetitrering med hensyn til effektivitet og tolerabilitet, ettersom det kan være betydelig variasjon i individuell respons. Det er derfor nødvendig med forsiktig dosetitrering ved oppstart av behandling hos voksne som ikke har brukt Medikinet tidligere. Dosetitrering bør starte ved lavest mulige dose.

Anbefalt startdose er 10 mg per døgn, som ved behov økes med 10 mg i uken ut fra toleranse og grad av observert effekt. Den totale døgndosen bør gis i to separate doser om morgenen og midt på dagen.

Målet med individuell titrering er å finne den laveste døgndosen som gir tilfredsstillende symptomkontroll.

Sammenlignet med barn og ungdom kan voksne pasienter kreve høyere døgndose, ut fra pasientens vekt.

Maksimal døgndose er basert på pasientens vekt og må ikke overskride 1 mg/kg kroppsvekt. Uavhengig av vekt skal en maksimal døgndose på 80 mg metylfenidathydroklorid ikke overskrides, ettersom man har begrenset erfaring fra kliniske studier med døgndoser over 80 mg.

Langtidsbehandling (mer enn 12 måneder)

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 kan vanligvis seponeres i eller etter puberteten ved bruk hos barn med ADHD. Leger som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (over 12 måneder), 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 pasientens tilstand (for barn 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.

Eldre

Metylfenidat skal ikke brukes til eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for pasienter over 60 år.

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.

Medikinet må tas **til eller etter et måltid** for å oppnå tilstrekkelig effektvarighet og for å unngå høye plasmatopper. Metylfenidathydroklorid absorberes mye raskere fra Medikinet når legemidlet tas på tom mage. I dette tilfellet er det mulig at frisetningen ikke forsinkes tilstrekkelig. Medikinet bør derfor tas sammen med mat.

Barn

Medikinet bør tas om morgenen **til** eller **etter frokost**.

Voksne

Medikinet bør tas om morgenen og ved lunsjtid **til** eller **etter måltidene**.

Kapslene kan svelges hele med væske eller alternativt åpnes og kapselinnholdet strøs på en liten mengde (spiseskje) eplemos eller yoghurt og tas umiddelbart, skal ikke oppbevares til senere bruk. Etter inntak av eplemos med legemiddel bør man drikke litt væske, f.eks. vann. Kapslene og kapselinnholdet skal ikke knuses eller tygges.

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 ione kanaler)
- Underliggende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, vaskulærforstyrrelser, inkludert vaskulitt eller slag
- Anamnese med uttalt syremangel i magen med en pH-verdi over 5,5, ved behandling med H₂-blokkere, protonpumpehemmere eller antacida

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Langtidsbehandling (mer enn 12 måneder)

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier. Metylfenidatbehandling bør ikke, og trenger ikke, pågå i ubegrenset tid. 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 (barn), vekt, 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), bør regelmessig vurdere langtidsnytt 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 pasientens tilstand (for barn, fortrinnsvis ved skolefri). Bedring kan vedvare dersom legemidlet seponeres midlertidig eller permanent.

Bruk hos eldre

Metylfenidat skal ikke brukes til eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for pasienter over 60 år.

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 hjerrestans eller uforklarlig dødsfall eller malign arytmi) samt klinisk undersøkelse for vurdering av underliggende hjertesykdom, med påfølgende hjerterutredning 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 hjerterutredning 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. Endringer i verdier for diastolisk og systolisk blodtrykk ble også observert i data fra kliniske studier for voksne ADHD-pasienter.

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 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 pasienter 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 pasienter 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 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.

Ban: 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 foretas av behandlende spesialist på individuelt grunnlag og avhenger av tiltenkt effektvarighet. Hos voksne bør kun Medikinet anvendes.

Forsiktighet anbefales hvis langtidsvirkende formuleringer av metylfenidat brukes om hverandre på grunn av forskjellene mellom disse formuleringene i doseringsfrekvens, administrering med mat og oppnådd plasmakonsentrasjon av legemiddel.

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).

Hjelpstoff: sukrose

Dette legemidlet inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrose-isomaltasemangel 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.

Bruk sammen med 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. Ved svært høy alkoholkonsentrasjon kan kinetikkprofilen endres i retning av et mønster mer likt umiddelbar frisetting. Det anbefales derfor at pasienter avstår fra alkohol under behandling.

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.

Bruk sammen med andre legemidler

Medikinet skal ikke tas sammen med H₂-blokkere, protonpumpehemmere eller antacida, da dette kan medføre raskere frisetting av hele virkestoffmengden.

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

Tabellen 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 formuleringer 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)

Organklasse-system	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt	Gastroenteritt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopen purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner som angionevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, ørehevelse, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urticaria, kløe*, utslett og utbrudd*			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer*	Redusert appetitt**	Anoreksi, moderat reduksjon i vekt- og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn*				
Psykiatriske lidelser*	Søvnløshet, nervøsitet	Unormal atferd, aggresjon*, affektlabilitet, uro*, anoreksi, angst*, depresjon*, irritabilitet, rastløshet**, søvnforstyrrelser	Overvaktksomhet, hørsels-, syns- og berøringshallusinasjoner*, humørforandringer, humørsvingninger, sinne, selvmordstanke	Mani*, desorientering, libidoforstyrrelse	Selvmondsforsøk (inkludert fullført selvmord)*, forbigående depriment humør*, unormale tanker, apati, gjentakende	Vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, forvirringstilstand, avhengighet, logoré. Tilfeller av misbruk og

		e**, redusert libido***, panikk-anfall***, stress***, bruksism***	r*, gråting, psykotiske forstyrrelser*, tics* eller forverring av underliggende tics eller Tourettes syndrom*, spenning***		atferd, overfokusering	avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med omgående frisetting
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Skjelving**, søvnighet, svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Sedasjon, akatisi***		Kramper, koreatiske bevegelser, reversibel iskemisk nevrologisk svikt, malignt nevroleptikasyndrom (NMS; rapportene var dårlig dokumentert, og i de fleste tilfellene fikk pasientene også andre virkestoffer, så betydningen av metylfenidat er uklart)	Cerebrovaskulær sykdom* (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebrovaskulære komplikasjoner, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal-kramper*, migrene, parestesi\$, afasi\$, dysfemi
Øyesykdommer			Diplopi, tåkesyn	Akkommodasjonsvansker, mydriasis, synsforstyrrelser		Tørre øyne\$, okulær hypertensjon
Hjertesykdommer*		Takykardi**, palpitasjoner, arytmier	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans, hjerteinfarkt	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler, ubehag i hjertet\$
Karsykdommer*		Hypertensjon, perifer kaldhet**			Cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynauds fenomen	Hetetokter\$, rødme\$
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, faryngolaryngeale smerter, dyspné**				Orofaryngeale smerter\$, epistakse\$
Gastrointestinale sykdommer*	Kvalme**, munntørhet**	Magesmerter, diaré, magebesvær, oppkast. Dette oppstår vanligvis i begynnelsen	Forstoppelse			Brekninger\$

		av behandlingen og kan lindres ved samtidig matinntak. Dyspepsi ^{***} , tannverk ^{***}				
Sykdommer i lever og galleveier			Økte leverenzymen		Leverfunksjon sforstyrrelser, inkludert leverkoma	
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose* *, alopesi, kløe, utslett, urtikaria	Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makulært utslett, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast legemiddelutsl ett	Tørr hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Myalgi, muskelrykninger, stramme muskler ^{***}		Muskelkramper	Trismus ^{***}
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri			Inkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Gynekomasti		Erekttil dysfunksjon, priapisme, forsterket og forlenget ereksjon, brystmerter [§]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet		Pyreksi, veksthemming ved langtidsbruk hos barn*, følelse av indre rastløshet ^{***} , fatigue ^{**} , tørste ^{***}			Plutselig hjertestans*	Hyperpyreksi, forstyrrelser i oppmerksomhet [§] , influenzalignende sykdom [§] , asteni [§] , tørste [§] , ubehag i brystet
Undersøkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap*	Hjertebilyder*, økte leverenzymen		Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet, redusert antall blodplater, unormalt antall hvite blodceller	Økt tyreoideastimulerende hormon i blodet [§]
Sosiale forhold						Stress hos partneren [§] , stress i familien [§]
Sykdommer i øre og labyrint						Tinnitus [§]

*Se punkt 4.4

** Legemiddelbivirkning fra kliniske studier av 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).

§ Frekvens basert på kliniske studier med voksne pasienter, men kan også være relevant for barn og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Den forsinkede frisettingen av metylfenidat fra Medikinet kapsler med modifisert frisetting bør tas hensyn til ved behandling av pasienter med 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 rhabdomyolyse.

Behandling

Det er intet spesifikt antidot mot Medikinet overdosering.

Behandling består av egnede støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvskada 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 pasienter 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.

Klinisk effekt og sikkerhet

Etter godkjenning til behandling av ADHD hos barn har Medikinet blitt undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter. 363 pasienter ble undersøkt i EMMA-studien (1) gjennom en behandlingsperiode på 24 uker. I QUMEA-studien (2) ble 162 pasienter behandlet i totalt 20 uker. Etter den 8 uker lange dobbeltblindede fasen ble alle pasienter behandlet i den åpne fasen i ytterligere 12 uker med Medikinet. Hovedparameter i begge studier var WRI-skårreduksjon (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Måletidspunktet var uke 24 (studie 1) eller uke 8 (studie 2).

Døgndosen ble titrert individuelt i ukentlige trinn, avhengig av effekt og tolerabilitet, med en startdose på 10 mg daglig (studie 1) eller en startdose på 0,5 mg/kg kroppsvekt (studie 2). En dose på 60 mg daglig (studie 1) eller 1 mg/kg kroppsvekt (studie 2) skulle ikke overskrides. I den første studien var gjennomsnittlig metylfenidatdose ved endepunktet lavere, 0,55 mg/kg kroppsvekt (gitt døgndose min. 10 mg, maks. 60 mg), sammenlignet med den andre studien med gjennomsnittlig 0,9 mg/kg kroppsvekt (gitt døgndose min. 20 mg, maks. 120 mg). En større effektstørrelse for samlet studiepopulasjon ble beregnet ved administrasjon av en høyere gjennomsnittsdose (0,9 mg/kg kroppsvekt), som i QUMEA-studien. De kliniske studiene ga kun begrenset erfaring med døgndoser over 80 mg, da kun 2 pasienter ble behandlet med 120 mg/døgn.

Dose/Kjønnseffekter

Resultatene fra den første studien (EMMA) viste at kjønnsspesifikke forskjeller i respons på metylfenidat og muligheten for at kvinner kan ha effekt av lavere doser, ikke kan utelukkes. Denne studien viste effekt hos menn kun i det høyeste doseområdet med MPH > 0,7 mg/kg kroppsvekt. Hos kvinner ble det imidlertid vist effekt selv i det laveste (< 0,3 mg/kg kroppsvekt) og midtre doseområdet (0,3–0,7 mg/kg kroppsvekt). Med hensyn til symptomreduksjon viste kvinner i høydosegruppen ingen signifikant effekt, og med hensyn til responsgrad var effekten sammenlignbar med den i gruppene med lavere dose.

I den andre studien (QUMEA) kunne ikke disse kjønnsspesifikke effektene bekreftes. Dette fordi lavdoseområdet ikke ble brukt og kun få pasienter ble behandlet i det midtre doseområdet. I høydosegruppen var responsgraden hos kvinner signifikant høyere sammenlignet med placebo. Hos menn ble det oppnådd et ikke-signifikant resultat. Med hensyn til hovedparameteren (WRI-reduksjon i uke 8) ble det oppnådd en signifikant skårreduksjon sammenlignet med placebo hos både menn og kvinner.

Følgende data fremkom for samlet studiepopulasjon:

Med hensyn til reduksjon i total WRI-skår i EMMA-studien var endringen fra baseline til uke 24 -18,88 sammenlignet med -13,99 med placebo, noe som gir en effektstørrelse på 0,39, 95 % CI (0,18, 0,63, for effektstørrelse), $p=0,002$ (ANOVA med LOCF for manglende verdier). I QUMEA var endringen fra baseline til uke 8 -13,2 sammenlignet med -6,2 med placebo, noe som gir en effektstørrelse på 0,54, 95 % CI (0,22, 0,85, for effektstørrelse), $p=0,0001$ (ANOVA med LOCF for manglende verdier).

Omregnet responsandel ble bestemt som: Responder: % pasienter med WRAADS-skår 30 % reduksjon eller mer og uten studieavbrudd, ikke-responder: % pasienter med mindre reduksjon i WRAADS-skår eller tidlig studieavbrudd uavhengig av årsak, som medførte manglende verdier i uke 24 eller 8). I EMMA-studien var omregnet responderandel 128 (53 %) sammenlignet med 44 (37 %) i placebogruppen (uke 24, Fisher's exact test, to-sidig, 0,0051). Omregnet responderandel i QUMEA-studien i uke 8 var 41 (49 %) mot 14 (18 %) med placebo (Fisher's exact test, to-sidig, $p<0,0001$).

Medikinet ble også studert i en ytterligere, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (COMPAS-studien, sammenlignende studie av metylfenidat og psykoterapi) hos 433 voksne

pasienter. Denne studien ble gjennomført da Medikinet var godkjent nasjonalt i Tyskland som "Medikinet adult".

Deltakerne fikk enten kognitiv atferdsterapi i gruppe eller individuell klinisk håndtering med tilbud om individuell rådgivning i tillegg til daglige doser med placebo eller Medikinet. Behandlingen varte i 52 uker.

Det primære utfallet av studien var en reduksjon i ADHD-symptomer, vurdert som en nedgang i CAARS-O: L-skår fra baseline til utgangen av de første 12 ukene med behandling.

Det fulgte at en kombinasjon av gruppeterapi eller klinisk håndtering med Medikinet ga bedre resultat enn samme kombinasjon med placebo med hensyn til en bedring i ADHD-symptomer. ADHD-symptomer ble betydelig forbedret under behandling med Medikinet ($n = 210$; justert gjennomsnittlig ADHD-indeksskår 16,2; $ES = -0,81$) sammenlignet med placebo ($n = 209$; justert gjennomsnittlig ADHD-indeksskår 17,9; $ES = -0,50$). Differansen var statistisk signifikant (differanse i verdier for ADHD-indeksskår for Medikinet vs. placebo $-1,7$; 97,5 % KI, $-3,0$ vs. $-0,4$; 95 % KI, $-2,8$ vs. $-0,6$; $P = ,003$).

Gjennomsnittlig døgndose (SD) hos de 179 pasientene som ble behandlet med Medikinet, var 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-studien viste for voksne at psykologiske intervensjoner under kontrollerte forhold ga et bedre behandlingsutfall (over 52 uker) når de ble kombinert med Medikinet, sammenlignet med en kombinasjon med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Medikinet kapsler med modifisert frisetting gir en plasmaprofil med to faser med frisetting av virkestoff, med en bratt innledende stigning tilsvarende som for en metylfenidathydrokloridtablett med umiddelbar frisetting, og en ny stigning ca. tre timer senere, etterfulgt av et gradvis fall.

Tatt av voksne om morgenen etter frokost vil den delen av kapselinnholdet som frisettes umiddelbart raskt løses opp og gi en innledende plasmakonsentrasjonstopp. Etter å ha passert magesekken og inn i tynntarmen, vil den delen av kapselinnholdet som har forsinket frisetting frigi metylfenidathydroklorid. Dette gir en 3-4 timers platåfase hvor konsentrasjonen ikke faller under 75 % av den maksimale plasmakonsentrasjonen. Mengden av metylfenidathydroklorid som absorberes ved administrasjon en gang daglig er sammenlignbar med konvensjonelle formuleringer med umiddelbar frisetting tatt to ganger daglig.

Medikinet kapsler med modifisert frisetting kombinerer fordelene med en raskt innsettende virkning og en platåfase med forlenget varighet.

Følgende farmakokinetiske parametre ble målt etter en enkel daglig dose av Medikinet 20 mg kapsler med modifisert frisetting gitt etter frokost:

$C_{max} = 6,4 \text{ ng/ml}$, $t_{max} = 2,75 \text{ timer}$, $AUC_{inf} = 48,9 \text{ ng.timer.ml}^{-1}$ og $t_{1/2} = 3,2 \text{ timer}$

Arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon er proporsjonale med dosen.

Effekt av mat

Inntak sammen med mat med høyt fettinnhold forsinket absorpsjonen (t_{max}) med ca. 1,5 timer. Det er ingen forskjell i biotilgjengelighet av Medikinet kapsler med modifisert frisetting etter en frokost med normalt eller høyt kaloriinnhold. Plasmakurvene viser lik eksponering med hensyn til absorpsjonshastighet og -grad.

Det er nødvendig å ta Medikinet kapsler med modifisert frisetting til eller etter frokost.

Matpåvirkningen gir en signifikant og relevant forsinkelse. Dette berettiger dosering sammen med mat. En anbefaling med hensyn til mattype er ikke nødvendig. Inntak uten mat kan medføre risiko for dosedumping.

Administrasjon ved tømming av kapsel

C_{max} , t_{max} og AUC når innholdet i Medikinet kapsler med modifisert frisetting er tømt ut er tilsvarende (bioekvivalent) en intakt kapsel. Medikinet kapsler med modifisert frisetting kan derfor tas som en

intakt kapsel eller kapselen kan åpnes og innholdet svelges, uten tygging, umiddelbart etter at det er strødd på eplemos eller tilsvarende myk mat.

Tilgjengelighet, systemisk

På grunn av uttalt "first pass"-metabolisme er den systemiske tilgjengeligheten ca. 30 % (11-51 %) av dosen.

Distribusjon

Metylfenidat og metabolittene distribueres i plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Metylfenidat og dens metabolitter 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).

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.

Nyreutskillelsen av ritalinsyre kan reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

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

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til Medikinet er ikke undersøkt hos barn under 6 år.

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

Eldre

Farmakokinetikken til Medikinet er ikke undersøkt hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Metylfenidat 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 Hjelpesoffer

Kapselinnhold:

Sukkerkuler (inneholdende sukrose og maisstivelse)

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Talkum

Trietylsitrat

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Polysorbat 80
Natriumhydroksid
Natriumlaurylsulfat
Simetikon
Silika, kolloidal vannfri
Metylcellulose
Sorbinsyre
Indigokarmin, aluminiumslakk (E 132)

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Natriumlaurylsulfat
Renset vann

I tillegg i kapselskallet til Medikinet 10 mg/- 20 mg kapsler med modifisert frisetting:
Erytrosin (E 127)
Patentblå V (E 131)

I tillegg i kapselskallet til Medikinet 30 mg/- 40 mg/- 50 mg/- 60 mg kapsler med modifisert frisetting:
Erytrosin (E 127)
Jernoksid svart (E 172)
Indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Medikinet 5 mg:
Esker med 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 eller 99 kapsler med modifisert frisetting, harde i PVC/PVdC blisterpakninger varmeforseglet til aluminiumsfolie.

Medikinet 10 mg/- 20 mg:
Esker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 eller 99 kapsler med modifisert frisetting, harde i PVC/PVdC blisterpakninger varmeforseglet til aluminiumsfolie.

Medikinet 30 mg/- 40 mg:
Esker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 eller 99 kapsler med modifisert frisetting, harde i PVC/PVdC blisterpakninger varmeforseglet til aluminiumsfolie.

Medikinet 50 mg:
Esker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 eller 99 kapsler med modifisert frisetting, harde i PVC/PVdC blisterpakninger varmeforseglet til aluminiumsfolie.

Medikinet 60 mg:

Esker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 eller 99 kapsler med modifisert frisetting, harde i PVC/PVdC blisterpakninger varmekselet 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. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 10-7785
10 mg: 06-4119
20 mg: 06-4120
30 mg: 06-4121
40 mg: 06-4122
50 mg: 12-9267
60 mg: 12-9268

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse for 5 mg: 31.03.2011

Dato for første markedsføringstillatelse for 10 mg, 20 mg, 30 mg og 40 mg: 16.05.2007

Dato for første markedsføringstillatelse for 50 mg og 60 mg: 08.01.2014

Dato for siste fornyelse for 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg og 40 mg: 11.11.2013

Dato for siste fornyelse for 50 mg og 60 mg: 11.11.2018

10. OPPDATERINGSDATO

23.05.2023