

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylphenidate Teva 10 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Methylphenidate Teva 20 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Methylphenidate Teva 30 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Methylphenidate Teva 40 mg kapsler med modifisert frisetting, harde
Methylphenidate Teva 60 mg kapsler med modifisert frisetting, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg

Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 10 mg metylfenidathydroklorid (methylphenidat. hydroklorid.) tilsvarende 8,65 mg metylfenidat.

20 mg

Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 20 mg metylfenidathydroklorid (methylphenidat. hydroklorid.) tilsvarende 17,3 mg metylfenidat.

30 mg

Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 30 mg metylfenidathydroklorid (methylphenidat. hydroklorid.) tilsvarende 25,95g metylfenidat.

40 mg

Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 40 mg metylfenidathydroklorid (methylphenidat. hydroklorid.) tilsvarende 34,6 mg metylfenidat.

60 mg

Hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 60 mg metylfenidathydroklorid (methylphenidat. hydroklorid.) tilsvarende 51,9 mg metylfenidat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard

10 mg

Ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (størrelse 3) med varm gul topp og hvit bunn påtrykket '10' med svart blekk, fylt med hvite til off-white sfæriske pellets. Kapsellengde: 15,9 mm.

20 mg

Ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (størrelse 3) med hvit topp og hvit bunn påtrykket '20' med svart blekk, fylt med hvite til off-white sfæriske pellets. Kapsellengde: 15,9 mm.

30 mg

Ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (størrelse 2) med elfenbenshvit topp og elfenbenshvit bunn påtrykket '30' med svart blekk, fylt med hvite til off-white sfæriske pellets. Kapsellengde: 18 mm.

40 mg

Ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (størrelse 1) med varm gul topp og varm gul bunn påtrykket '40' med svart blekk, fylt med hvite til off-white sfæriske pellets. Kapsellengde: 19,4 mm.

60 mg

Ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (størrelse 0) med elfenbenshvit topp og hvit bunn påtrykket '60' med svart blekk, fylt med hvite til off-white sfæriske pellets. Kapsellengde: 21,7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ADHD ("Attention Deficit/Hyperactivity Disorder")

Metylfenidat er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram for ADHD ("attention deficit/hyperactivity disorder") til barn fra og med 6 år og voksne når det er vist at hjelpetiltak 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.

Spesielle diagnostiske vurderinger av ADHD hos barn

Diagnosen skal stilles i henhold til DSM-kriteriene eller retningslinjene i ICD og bør være basert på fullstendig sykdomshistorie og evaluering av pasienten. Diagnosen kan ikke stilles bare på grunnlag av ett eller flere symptomer.

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostisk test. 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 symptomer og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men ikke nødvendigvis.

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

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

Spesielle diagnostiske vurderinger av ADHD hos voksne

Diagnose bør stilles i henhold til DSM-kriterier eller ICD retningslinjer, og bør baseres på en fullstendig historie og evaluering av pasienten.

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostisk test. Voksne med ADHD har symptomer som karakteriseres av rastløshet, utålmodighet og uoppmerksomhet. Symptomer som hyperaktivitet avtar vanligvis med økende alder muligens på grunn av tilpasning, hjerneutvikling og selvmedisinering. Symptomer som uoppmerksomhet er mer fremtredende og har større innvirkning på voksne med ADHD. Diagnostisering av voksne bør inkludere et strukturert pasientintervju for å bestemme de nåværende symptomene. Det er krav om tilstedeværelse av ADHD i barndommen, og dette skal bestemmes retrospektivt (enten ved å bruke pasientens sykehistorie eller et passende og strukturert verktøy/intervju). Bekreftelse fra tredjepart er ønskelig, og Methylphenidate Teva bør ikke startes dersom det ikke med sikkerhet kan verifiseres

ADHD-symptomer i barndommen. Diagnosen kan ikke utelukkende stilles på grunnlag av ett eller flere symptomer. Avgjørelsen om å bruke et stimulerende legemiddel hos voksne må baseres på en svært grundig vurdering og diagnose bør inkludere moderat eller alvorlig funksjonsnedsettelse i minst to sammenhenger (for eksempel sosial, akademisk, og/eller yrkesfunksjon) som påvirker flere aspekter i pasientens liv.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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.

Undersøkelse 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 (kun hos barn) og vekt før behandling i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og 4.4).

Overvåkning under behandling:

Vekst (hos barn/ungdom), vekt (hos voksne), psykisk- og kardiovaskulær status bør overvåkes kontinuerlig (se pkt. 4.4).

- Blodtrykk og puls bør registreres i et percentilskjema ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned.
- Høyde (barn), vekt og appetitt 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 minst hver 6. måned og ved hvert besøk.

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

Dosering

Den spesifikke formuleringen av Methylphenidate Teva simulerer to ganger daglig administrasjon av en metylfenidatformulering med umiddelbar frisetting. Omtrent 50% av den totale mengde virkestoff er tilgjengelig i ikke-modifisert form med umiddelbar frisetting, mens de siste 50% frigis etter omtrent 4 timer.

Dosetitrering

Forsiktig dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med metylfenidat. Dosetitrering bør starte med lavest mulig dose. Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter dosejustering over en periode på én måned.

Dersom symptomene forverres eller andre bivirkninger oppstår, bør doseringen reduseres eller behandlingen avbrytes hvis nødvendig.

Behandlingsregimet med lavest mulig dose hvor tilfredsstillende kontroll av symptomer oppnås, bør anvendes.

Langtidsvirkende metylfenidat bør ikke tas for sent på morgenen fordi det kan føre til søvnforstyrrelser.

For behandling av hyperaktivitet/ADHD skal tidspunkt for inntak av metylfenidat velges slik at effekt sammenfaller med mesteparten av skoletiden (for barn) og sosiale problemer i tillegg til atferdsavvik hos pasienten.

Andre styrker av dette legemidlet og andre legemidler som inneholder metylfenidat kan være tilgjengelig.

Barn (6 år eller eldre)

Methylphenidate Teva tas én gang daglig om morgenen. Anbefalt startdose er 20 mg. Dersom legen vurderer det hensiktsmessig med en lavere startdose, kan man starte med 10 mg, alternativt anbefales det å starte med konvensjonell behandling med kortidsvirkende metylfenidat 10 mg og gradvis øke i henhold til anbefalingen for denne formuleringen. Maksimal daglig dose av metylfenidat er 60 mg.

Dersom effekten av legemidlet avtar for tidlig, på sen ettermiddag eller kveld, kan adferdsforstyrrelser og/eller søvnløshet gjeninntreffe. En lav dose av kortidsvirkende metylfenidat sent på dagen kan hjelpe på dette problemet.

I slike tilfeller kan det vurderes om tilstrekkelig kontroll av symptomer oppnås med et regime med metylfenidat med umiddelbar frisetting to ganger daglig.

Fordeler og ulemper av en liten kveldsdose metylfenidat med umiddelbar frisetting versus søvnforstyrrelser bør vurderes.

Behandling bør ikke fortsette med langtidsvirkende metylfenidat dersom det er behov for en tilleggsdose med metylfenidat med umiddelbar frisetting. Med mindre den samme ekstra dosen også var påkrevd ved et konvensjonelt regime med metylfenidat med umiddelbar frisetting med tilsvarende dose ved frokost/lunsj.

Voksne

Methylphenidate Teva tas én gang daglig, vanligvis på morgenen. Tiden for inntak kan tilrettelegges i henhold til pasientens individuelle behov, men inntaket bør ikke være for sent på morgenen for å forhindre søvnforstyrrelser. Dosen bør titreres individuelt. Regimet som gir tilfredsstillende symptomkontroll med lavest mulig total daglig dose bør benyttes. Kun metylfenidat-formulering med modifisert frisetting bør benyttes til behandling av ADHD hos voksne. En maksimal daglig dose på 80 mg bør ikke overstiges.

Pasienter som tidligere ikke har brukt metylfenidat (se pkt. 5.1)

Anbefalt startdose av Methylphenidate Teva kapsler til pasienter som tidligere ikke har brukt metylfenidat, er 20 mg daglig. Hos voksne kan dosering av Methylphenidate Teva kapsler justeres ukentlig med 20 mg økning. For lavere doser eller mindre doseøkninger, er andre styrker av Methylphenidate Teva eller andre legemidler som inneholder metylfenidat, tilgjengelig.

Pasienter som går fra barn til voksen under metylfenidat-behandling

Behandling kan fortsette med samme daglige dose. Dersom pasienten tidligere har blitt behandlet med en formulering med umiddelbar frisetting, skal konvertering til en passende anbefalt dose Methylphenidate Teva utføres (se avsnittet «Bytte til Methylphenidate Teva»).

Periodisk vurdering av ADHD-behandling

Methylphenidate Teva bør seponeres med regelmessige mellomrom for vurdering av pasientens tilstand. Fortsatt bedring kan forekomme når legemidlet midlertidig eller permanent seponeres. Behandling kan gjenopptas ved behov for å kontrollere symptomene på ADHD. Legemiddelbehandling skal ikke og trenger ikke være livslang. Når det brukes hos barn med ADHD, kan behandlingen oftest seponeres etter puberteten.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Methylphenidate Teva bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved ADHD hos pasienter som er eldre enn 60 år.

Nedsatt leverfunksjon

Methylphenidate Teva har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Methylphenidate Teva har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

Barn under 6 år

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

Bytte til Methylphenidate Teva

Methylphenidate Teva gitt som en enkeltdose, og metylfenidat med umiddelbart frisetting gitt to ganger daglig, gir sammenlignbar total eksponering (AUC) for metylfenidat.

Anbefalt dose Methylphenidate Teva skal være lik total daglig dose av tablettformuleringen med umiddelbar frisetting og ikke overstige dose på totalt 60 mg hos barn og 80 mg hos voksne.

Anbefalt dose for Methylphenidate Teva for pasienter som byttes fra en formulering med umiddelbar frisetting eller en formulering med modifisert frisetting til Methylphenidate Teva, er som følger:

Tabell 1

Tidligere dose metylfenidat		Anbefalt dose
IR*	MR*	
5 mg metylfenidat to ganger daglig	10 mg metylfenidat med modifisert frisetting	10 mg per dag
10 mg metylfenidat to ganger daglig	20 mg metylfenidat med modifisert frisetting	20 mg per dag
15 mg metylfenidat to ganger daglig	30 mg metylfenidat med modifisert frisetting	30 mg per dag
20 mg metylfenidat to ganger daglig	40 mg metylfenidat med modifisert frisetting	40 mg per dag
30 mg metylfenidat to ganger daglig	60 mg metylfenidat med modifisert frisetting	60 mg per dag

*IR: immediate release (umiddelbart frisetting), MR: modified release (modifisert frisetting)

Maksimal daglig dose metylfenidat er 60 mg ved behandling av ADHD hos barn, og 80 mg ved behandling av ADHD hos voksne.

Ved andre metylfenidatregimer, bør det foretas en klinisk vurdering ved valg av startdose. Dosen av Methylphenidate Teva til behandling av ADHD hos barn kan justeres med 10 mg økning i ukentlige intervaller.

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder)

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier hos barn og ungdom. Sikkerhet ved langtidsbruk av metylfenidat har ikke blitt systematisk undersøkt i kontrollerte studier hos voksne. Behandling med metylfenidat bør ikke og behøver ikke være av ubegrenset varighet. Hos barn og ungdom med ADHD avsluttes vanligvis behandling med

metylfenidat i løpet av eller etter puberteten. Legen 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 er anbefalt at behandling med metylfenidat avbrytes minst én gang i året for å vurdere pasientens tilstand (fortrinnsvis i skoleferier for barn). 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 hensiktsmessig dosejustering over en periode på én måned. Dersom det oppstår en paradoksall forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller legemidlet seponeres.

Voksne

Kun formulering med modifisert frisetting er godkjent til bruk hos voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt for andre formuleringer er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Methylphenidate Teva er til oral bruk.

Methylphenidate Teva kapsler med modifisert frisetting kan gis med og uten mat. De kan svelges hele, eller kapselinnholdet kan drysses over en liten mengde mat.

Methylphenidate Teva harde kapsler med modifisert frisetting skal ikke knuses, tygges eller deles.

Administrering ved å drysse kapselinnholdet over mat

For å gjøre inntak enklere, kan kapslene med modifisert frisetting åpnes forsiktig og granulatet drysses over myk mat (f.eks. eplemos). Maten bør ikke være varm da dette kan påvirke formuleringens modifiserte frisettingsegenskaper. Blandingen av legemiddel og mat bør inntas umiddelbart og i sin helhet. Blandingen av legemiddel og mat bør ikke lagres til senere bruk. Granulatet som er drysset over mat (f.eks. eplemos), skal ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Glaukom.
- Feokromocytom.
- Ved behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidase (MAO)-hemmere, eller når 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 sykdomshistorie med alvorlig depresjon, anorexia nervosa/anorektiske forstyrrelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige forstyrrelser i stemningsleie, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse.
- Diagnostisert eller sykdomshistorie med alvorlig (type I) bipolar (affektiv) lidelse med episodisk forløp (som ikke er godt kontrollert)
- Eksisterende kardiovaskulær sykdom inkludert alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arteriell okklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopier, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopier (forstyrrelser forårsaket av dysfunksjon i ionekanaler).
- Eksisterende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, karlidelser inkludert vaskulitt eller slag.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med metylfenidat er ikke indisert til alle pasienter med ADHD. Avgjørelsen om

legemidlet skal brukes, må være basert på en svært grundig vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten av symptomer (hos barn sett i sammenheng med alder).

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder)

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

Legen som velger å bruke metylfenidat i forlengede 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 er anbefalt at behandling med metylfenidat avbrytes minst én gang i året for å vurdere barnets tilstand (fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring kan opprettholdes når behandling med legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Bruk hos eldre

Methylphenidate Teva bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt av Methylphenidate Teva har ikke blitt undersøkt ved ADHD hos pasienter som er eldre enn 60 år.

Bruk hos barn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

For pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler bør sykdomshistorien (inkludert vurdering av familiens sykdomshistorie mht. plutselig hjerte- eller uforklarlig død eller malign arytmi) og fysisk tilstand kartlegges nøye for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere spesialistundersøkelser av hjertet dersom funn ved oppstart 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 umiddelbart 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. Endringer i diastolisk og systoliske blodtrykk ble også observert i kliniske studiedata hos voksne pasienter med ADHD. Disse endringene var imidlertid mindre sammenlignet med barn og ungdom (ca. 2-3 mmHg relativt til kontrollene). De kort- eller langvarige kliniske konsekvensene av de kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent, men muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes ut fra effektene som er observert i de kliniske studiene. **Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har underliggende kliniske tilstander som kan forverres av økt blodtrykk eller puls.** Se pkt. 4.3 for tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert. Se pkt. 5.1 under avsnittet «ADHD hos voksne».

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

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

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

Plutselig død er rapportert i forbindelse med bruk av vanlige doser av sentralstimulerende legemidler hos barn, der noen hadde strukturelle abnormiteter 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 mottakelighet for sympatomimetiske effekter av stimulerende legemidler.

Feilbruk og kardiovaskulære hendelser

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

Cerebrovaskulære lidelser

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

Cerebral vaskulitt er en svært sjelden idiosynkratisk reaksjon på eksponering for metylfenidat. Det er lite som tyder på at pasienter med høyere risiko kan identifiseres, og de første symptomene kan være den første indikasjonen på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose basert på høy grad av mistanke kan muliggjøre en rask seponering av metylfenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor vurderes for alle pasienter som under behandling med metylfenidat utvikler nye nevrologiske symptomer som er forenlig med cerebral iskemi. Disse symptomene kan omfatte kraftig hodepine, nummenhet, svakhet, lammelse og nedsatt koordinasjon, syn, taleevne, språk og 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 bør pasienter bli vurdert for tidligere psykiske lidelser og familiehistorie vedrørende psykiske lidelser (se pkt. 4.2). Ved akutte psykiske symptomer eller forverring av eksisterende psykiske lidelser, bør ikke metylfenidat gis hvis ikke fordelene oppveier risikoen for pasienten.

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

Forverring av eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

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

Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer

Utvikling av nye psykotiske symptomer (hallusinasjoner og vrangforestillinger knyttet til syn/berøring/hørsel) eller mani hos pasienter uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av metylfenidat ved vanlige doser (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår symptomer på mani eller psykotiske symptomer, bør det vurderes om metylfenidat kan være en mulig årsak og om seponering av behandlingen er nødvendig.

Aggressiv eller fiendtlig atferd

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

Selvmodstendenser

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.

Angst, agitasjon eller spenning

Metylfenidat er forbundet med forverring av eksisterende angst, agitasjon eller spenning. Kliniske undersøkelser mht. angst, agitasjon eller anspenthet bør gjøres før bruk av metylfenidat, og pasienter bør **følges opp regelmessig med hensyn på utvikling eller forverring av disse symptomene under behandling, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller ved 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 bipolar lidelse type I 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 undersøkelse bør omfatte en detaljert psykiatrisk historie, inkludert familiehistorie vedrørende selvmord, bipolar lidelse og depresjon. **Tett oppfølging under behandling er avgjørende for disse pasientene (se "Psykiske lidelser" ovenfor og pkt. 4.2). Pasientene bør følges opp med hensyn på disse symptomene ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk.**

Vekst og vekttap

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

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

Høyde (barn), 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.

Tics

Metylfenidat er forbundet med utbrudd eller forverring av motoriske og vokale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert (se pkt. 4.8). Familiehistorie bør vurderes, og en klinisk evaluering av tics eller Tourettes syndrom hos pasienter bør gjøres før bruk av metylfenidat. Pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn på utbrudd eller forverring av tics under behandling med metylfenidat. **Kontroll bør gjøres ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller hvert besøk.**

Epileptiske anfall

Metylfenidat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Metylfenidat kan senke terskelen for krampeanfall hos pasienter med tidligere anfall, hos pasienter med tidligere EEG-avvik uten anfall og i sjeldne tilfeller hos pasienter uten tidligere kramper og EEG-avvik. Dersom anfallshyppigheten øker eller det oppstår anfall for første gang, bør metylfenidat seponeres.

Misbruk, feilbruk og bruk til forlystelse

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

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

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

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

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

Seponering

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

Fatigue

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

Valg av metylfenidatformulering

Valg av formulering av legemiddel som inneholder metylfenidat, må tas av behandlende spesialist på individuelt grunnlag og avhenger av ønsket varigheten av effekt. Til behandling av ADHD hos voksne bør det kun brukes formuleringer med modifisert frisetting.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Hematologiske effekter

Sikkerheten ved langtidsbehandling med metylfenidat er ikke fullstendig kjent. Ved leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andre endringer, inkludert endringer som indikerer alvorlig nyre- eller leversykdom, bør det vurderes om behandlingen skal seponeres (se pkt. 4.8).

Priapisme

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

Testing for narkotika

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

Dopingadvarsel

Idrettsutøvere må være klar over at legemidlet kan forårsake positivt resultat i anti-dopingprøver.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Det er ikke kjent hvordan metylfenidat kan påvirke 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 enkelte antidepressiver (trisykliske og selektive serotoninreopptakshemmere). Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene som allerede brukes og måle plasmakonsentrasjonene av legemidlet (eller når det gjelder kumarin, koagulasjonstiden) ved oppstart eller seponering av metylfenidat.

Farmakodynamiske interaksjoner

Antihypertensiva

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

Samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket

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

På grunn av risiko for hypertensiv krise er metylfenidat kontraindisert hos pasienter som behandles (herunder nåværende 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 bivirkningene psykoaktive legemidler, inkludert metylfenidat, har på sentralnervesystemet (CNS). Pasienten bør derfor avstå fra bruk av alkohol under behandlingen. Ved svært høye alkoholkonsentrasjoner kan den kinetiske profilen endres mot en mer "immediate release"-lignende modell.

Samtidig bruk av halogenerte anestesimidler

Det er en risiko for plutselig blodtrykksøkning under kirurgiske inngrep. Ved planlagt kirurgisk inngrep, bør metylfenidat ikke brukes samme dag som inngrepet.

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

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

Samtidig bruk av dopaminerge legemidler

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

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, spesielt føtal takykardi og respiratorisk utmattelse er rapportert i spontanrapportering.

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

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

Amming

Metylfenidat er funnet i morsmelk hos en kvinne som ble behandlet med metylfenidat.

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylfenidat kan forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkomodasjonsforstyrrelser, diplopi og tåkesyn (se pkt. 4.8). Det kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør advares om disse mulige effektene og rådes til å unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring og betjening av maskiner dersom de blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger med metylfenidat som er sett i kliniske studier og ved spontanrapportering etter markedsføring. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved bruk av Methylphenidate Teva og andre metylfenidatformuleringer var forskjellig, ble den høyeste frekvensen i de to databasene brukt.

Tabellen gjelder for barn, ungdom og voksne.

Frekvenser:

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)

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Vanlige	Nasofaryngitt
Mindre vanlige	Gastroenteritt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni, anemi, trombocytopenisk purpura
Ikke kjent	Pancytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner som angionevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, hevelse i øret, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urtikaria, pruritus*, utslett og erupsjoner*
<i>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer*</i>	
Svært vanlige	Redusert appetitt**
Vanlige	Anoreksi, moderat reduksjon i vekt- og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn* Vektnedgang hos voksne*
<i>Psykiatriske lidelser *</i>	
Svært vanlige	Insomni, nervøsitet
Vanlige	Unormal oppførsel*, aggresjon, agitasjon*, angst*, depresjon*, irritabilitet, affektlabilitet, rastløshet**, søvnforstyrrelse**, redusert libido***, panikkanfall***, stress***, bruksisme****
Mindre vanlige	Vaktsomhet, hallusinasjoner knyttet til hørsel, syn og berøring*, endret sinnsstemning, humørsvingninger, sinne, selvmordstanker, lett for å gråte, psykotiske lidelser*, tics* eller forverring av eksisterende tics i forbindelse med Tourettes syndrom*, anspenhet***
Sjeldne	Mani*, desorientering, forstyrrelser i libido
Svært sjeldne	Selvmondsforsøk (inkludert fullbyrdet selvmord)*, forbigående nedstemthet*, unormale tanker, apati, atferd med gjentatte handlinger, overfokusering
Ikke kjent	Vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, forvirringstilstand, avhengighet, sykkelig taletrang. Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med umiddelbar frisetting.
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Tremor**, somnolens, svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet
Mindre vanlige	Sedasjon, akatysi***
Svært sjeldne	Konvulsjoner, koreoatetoide bevegelser, reversibelt iskemisk nevrologisk attack (reversible ischaemic neurological deficit, nevroleptisk malignt syndrom (NMS; Rapportene var mangelfullt dokumentert og i de fleste av tilfellene brukte pasientene også andre legemidler, og det er dermed uklart hvilken rolle metylfenidat hadde.)
Ikke kjent	Cerebrovaskulære lidelser* (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebral arteritt, cerebral okklusjon og cerebrovaskulære hendelser), grand mal-anfall*, migrene, stamming
<i>Øyesykdommer</i>	
Mindre vanlige	Diplopi, tåkesyn
Sjeldne	Akkomodasjonsproblemer, mydriasis, synsforstyrrelser
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige	Takykardi**, palpitasjoner, arytmi
Mindre vanlige	Brystsmerter
Sjeldne	Angina pectoris

Svært sjeldne Ikke kjent	Hjertestans, myokardinfarkt Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler
<i>Karsykdommer*</i>	
Vanlige Svært sjeldne	Hypertensjon, perifer kuldefølelse** Cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynaud's fenomen
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Vanlige Ikke kjent	Hoste, smerter i svelget, dyspné** Epistakse
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Kvalme**, munntørrethet** Magesmerter, ubehag i magen, oppkast, dyspepsi***, tannverk***, diaré (Dette forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan lindres ved samtidig inntak av mat.) Obstipasjon
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Mindre vanlige Svært sjeldne	Forhøyede leverenzymmer Unormal leverfunksjon, inkludert hepatisk koma
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Hyperhidrose**, alopesi, pruritus, utslett, urtikaria Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander Makuløst utslett, erytem Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Artralgi Myalgi, muskelrykninger, muskelstrekk*** Muskelkramper Trismus****
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Mindre vanlige Ikke kjent	Hematuri Inkontinens
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Sjeldne Ikke kjent	Gynekomasti Erektile dysfunksjon, priapisme, forsterket ereksjon, forlenget ereksjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Pyreksi, veksthemming ved langtidsbruk hos barn*, følelse av nervøsitet***, fatigue**, tørste*** Brystsmerter Plutselig hjertedød* Ubehag i brystet, hyperpyreksi
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap* Bilyd på hjertet*, økte leverenzymmer Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet, redusert blodplatetall, unormalt antall hvite blodceller

*Se pkt. 4.4.

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

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

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

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: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Ved behandling av overdosering må det tas hensyn til den forsinkede frisettingen av metylfenidat fra formuleringer med forlenget effektvarighet.

Tegn og symptomer

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

Behandling

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering med metylfenidat.

Behandling består av adekvate støttetiltak.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika, sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Metylfenidat, virkestoffet i Methylphenidate Teva, er en psykostimulant med mer uttalte effekter på mentale enn motoriske funksjoner. Kjemisk er det en alkalisk ester av fenylacetylsyre. Molekylet inneholder en fenyletylaminstantamme som er ansvarlig for den amfetamin-lignende effekten. Metylfenidat inneholder to kirale sentre og har derfor fire stereoisomere. Den farmakodynamisk aktive konfigurasjonen er threo-formen. d-isomeren er farmakologisk mer aktiv enn l-isomeren.

I dyrestudier gir metylfenidat en indirekte sympatomimetisk effekt ved frigjøring av noradrenalin fra intranevrone lagre i adrenerge nevroner og hemming av re-opptak. Metylfenidat frigir også

dopamin og hemmer re-opptak, avhengig av dose, dvs. med økende konsentrasjon i sentralnervesystemet. I motsetning til amfetamin frigis ikke katekolaminer av metylfenidat hos dyr behandlet med reserpin. Dette betyr at reserpin hemmer metylfenidat-induserte stereotypier

Virkningsmekanismen hos mennesker er ikke fullstendig kjent, men dets stimulerende effekter antas å skyldes hemming av dopamin reopptak i striatum uten å trigge frigivelse av dopamin. Mekanismen bak metylfenidats mentale effekter og atferdseffekter er ikke helt klarlagt.

Den indirekte sympatomimetiske effekten av metylfenidat hos menneske kan føre til økt blodtrykk, økt puls og nedsatt bronkial muskeltonus. Disse effektene er vanligvis ikke veldig tydelige. Den sentralstimulerende effekten kan sees f.eks. ved bedret konsentrasjon, prestasjon og beslutningstaking, psykofysisk aktivitet i tillegg til mindre tretthet og fysisk utmattelse. Spesielt misbruk kan føre til feilvurderinger av kapasitetsgrenser og også nedbrytning av fysiologiske funksjoner og død ved overdosering. Metylfenidat kan hemme appetitten og kan, ved høye doser, føre til økt kroppstemperatur. Atferdsstereotypier kan også fremkalles av høye doser og langvarig bruk.

ADHD hos voksne

Metylfenidat ble evaluert i en kombinert korttids- og langtids- «core» studie som bestod av tre perioder (periode 1= 9-ukers korttidsbehandling, periode 2= 5-ukers åpen behandling med metylfenidat uten placebokontroll; periode 3= randomisert seponeringsfase). Denne «core»-studien ble etterfulgt av en 26-ukers åpen forlengelsesstudie.

Hoved studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter studie med 725 voksne pasienter (395 menn og 330 kvinner) diagnostisert med ADHD i henhold til DSM-IV ADHD kriteriene. Studien var designet for å:

- 1) Bekrefte effekten og sikkerheten av metylfenidat hos voksne (18 til 60 år) i en 9-ukers, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe periode (periode 1) bestående av en 3 ukers titreringsfase etterfulgt av en 6-ukers fase med fast dose (40, 60, 80 mg/dag eller placebo). Senere ble pasientene re-titrert til deres optimale dose med metylfenidat (40, 60 eller 80 mg/dag) over en 5-ukers periode (periode 2).
- 2) Evaluere opprettholdelsen av effekten av metylfenidat hos voksne med ADHD i en 6-måneders dobbeltblindet, randomisert, seponeringsstudie (periode 3).

Effekten ble vurdert ved bruk av vurderingsskalaen «DSM-IV ADHD» (DSM-IV ADHD RS) for symptomatisk kontroll og «Sheehan Disability Score» (SDS) for funksjonell forbedring som forbedring i respektive totalresultat fra baseline til slutten av første periode. Alle dosenivåer av metylfenidat viste signifikant større symptomkontroll ($p < 0,0001$ for alle dosenivåer) sammenlignet med placebo målt som en reduksjon i totalresultat for DSM-IV ADHD RS. Alle doser av metylfenidat viste signifikant høyere funksjonell forbedring ($p = 0,0003$ ved 40 mg, $p = 0,0176$ ved 60 mg, $p < 0,0001$ ved 80 mg) sammenlignet med placebo målt som forbedring i total SDS score (se Tabell 2).

Klinisk effekt ble vist for alle tre dosenivåer av metylfenidat ved bruk av legens vurderingsskalaer (Clinical Global Impression- Improvement (CGI-I) og Clinical Global Improvement- Severity (CGI- S)), selvvrurderingsskalaer (Adult Self-Rating Scale (ASRS)) og observasjonsvurderingsskalaer (Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version (CAARS O:S)). Resultatene var i favør av metylfenidat i forhold til placebo på tvers av alle vurderinger i periode 1.

Tabell 2 Analyse av forbedring fra baseline 1 til slutten av Periode 1 for totalresultat av DSM IV ADHD RS og totalresultat av SDS ved behandling / (LOCF*) i Periode 1

		Metylfenidat 40 mg	Metylfenidat 60 mg	Metylfenidat 80 mg	Placebo
--	--	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------

Forbedring i DSM- IV ADHD RS fra baseline	N	160	155	156	161
	LS gjennomsnitt*	15,45	14,71	16,36	9,35
	p- verdi****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Signifikans-nivå	0,0167	0,0208	0,0313	
Forbedring i SDS totalresultat fra baseline	N	151	146	148	152
	LS gjennomsnitt	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-verdi****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Signifikans-nivå ***	0,0167	0,0208	0,0313	

*LOCF – «Last Observation Carried Forward» ved bruk av siste visitt for hver pasient med data fra den 6-ukers faste dose fasen i Periode 1, **LS gjennomsnitt- Minste kvadraters (Least Square) gjennomsnittlige forbedringer fra modellen «Analysis of Covariance» (ANCOVA) med behandlingsgruppe og senter som faktorer og baseline DSM-IV ADHD RS totalresultat og SDS totalresultat som kovariat, ***Signifikansnivå = siste tosidige signifikansnivå (alfa) for testen etterfulgt av utvidet «gatekeeping» prosedyre ****p-verdi refererer til sammenligning mot placebo

Opprettholdelse av effekt av metylfenidat ble evaluert ved å måle prosentandelen av behandlingssvikt hos pasienter som fikk metylfenidat sammenlignet med placebogruppen ved slutten på en 6-måneders vedlikeholdsperiode (se Tabell 3). Da dosen for metylfenidat var optimalisert i periode 2, fortsatte ca. 79 % av pasientene å opprettholde sykdomskontroll i en periode på minst 6 måneder (p<0,0001 vs. placebo). En odds ratio på 0,3 viste at pasienter behandlet med placebo hadde 3 ganger høyere sjanse for behandlingssvikt sammenlignet med metylfenidat.

Tabell 3 Prosentandel av behandlingssvikt under Periode 3

			Alle metylfenidat vs placebo	
	Alle metylfenidat N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds ratio (95% CI)	P-value* (signifikansnivå**)
Behandlingssvikt	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Ikke behandlingssvikt	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Tosidig p-verdi basert på sammenligning mellom hver gruppe metylfenidat og placebo ved bruk av logistisk regresjonsmodell.

**Signifikansnivå = endelig tosidig signifikansnivå (alfa) for testen etterfulgt forlenget gatekeeping prosedyre.

Pasienter som ble med i periode 3 hadde fullført totalt mellom 5-14 ukers behandling med metylfenidat i periodene 1 og 2. Pasienter som fikk placebo i periode 3 opplevde ikke økning i symptomer på grunn av seponering og rebound sammenlignet med pasienter som fortsatte behandling med metylfenidat.

Under korttidsbehandling hadde både kvinner og menn en statistisk forbedring av DSM-IV ADHD RS sammenlignet med placebo i alle metylfenidat-gruppene. For menn var beste forbedring av scoren oppnådd med metylfenidat 80 mg, mens for kvinner var beste forbedring oppnådd med laveste dosegruppe metylfenidat 40 mg. Denne trenden var ikke signifikant og ble ikke sett ved langtidsbehandling. En noe høyere forekomst av bivirkninger ble observert hos kvinner enn hos menn. Generelt ble en tilsvarende sikkerhetsprofil demonstrert for menn og kvinner. Derfor bør dosen titreres individuelt (maksimal mulig dose 80 mg /dag). Behandlingsregimet som oppnår

tilfredsstillende symptomkontroll med den laveste totale daglige dosen, bør brukes.

Den 26-ukers åpne forlengelsen av hovedstudien på metylfenidat hos 298 voksne pasienter med ADHD viste langtidssikkerhet av metylfenidat. Ved å kombinere den kontinuerlige eksponeringen for metylfenidat for alle pasientene behandlet i hoved- og forlengelsesstudien, fikk totalt 354 pasienter metylfenidat kontinuerlig i > 6 måneder og 136 pasienter i > 12 måneder.

Som det ble observert under forlengelsesstudien, så ble ikke sikkerhetsprofilen til metylfenidat endret med lengre behandlingsvarighet hos voksne pasienter med ADHD. Bivirkningsprofilen sett i forlengelsesstudien var lik den som ble observert i hovedstudien. Ingen uventede alvorlige bivirkninger ble observert i denne forlengelsesstudien og de fleste av de observerte bivirkningene var forventet.

Den totale frekvensen av bivirkninger og noen spesielle bivirkninger økte med eksponeringstiden. Redusert vekt forekom hos 0,7 % (≤ 2 måneder), 5,6 % (> 6 måneder) og 7,4 % (> 12 måneder) av pasientene. I periode 3 var det en signifikant vektnedgang ≥ 7 % hos 13,8 % av pasientene i periode 3 (i den 6-måneders vedlikeholdsperioden) sammenlignet med baseline. Søvnløshet/initial søvnløshet/søvnforstyrrelser økte med langtidsbehandling > 12 måneder. Forekomsten av nedstemthet økte litt over tid (4,8 % i perioden på < 2 måneder, 4,5 % på > 6 måneder og 6,6 % > 12 måneder) mens depresjon ble redusert over tid (0 % på > 12 måneder). Forekomsten av takykardi og palpitasjoner økte litt under langtidseksponering (takykardi; 4,8 % med eksponering < 2 måneder og 6,6 % med eksponering > 12 måneder; palpitasjoner: 6,9 % med eksponering < 2 måneder og 9,6 % med eksponering > 12 måneder). Også forekomsten av høyt blodtrykk økte litt under langtidseksponering; fra 2,1 % med eksponering < 2 måneder til 5,1 % med eksponering > 12 måneder. Gjennomsnittlig endring i hjerterytme økte fra 2,4 slag/min (eksponering < 2 måneder) til 4,9 respektive 4,8 bpm (eksponering > 6 måneder respektive eksponering > 12 måneder).

Takykardi: Ved baseline var prosentandelen av pasienter med hjerterefrekvens > 100 slag/min veldig liten; kun 0,4 % i gruppen som fikk metylfenidat og 0,6 % i placebogruppen, mens 11,3 % av de med en normal baseline hjerterytme utviklet en hjerterefrekvens-verdi > 100 slag/min i minst en av visittene under kortidsbehandling med metylfenidat (og kun 2,2 % i placebogruppen).

Ved langtidsbehandling utviklet 8,6 % av de av pasientene med en normal startpuls i metylfenidatgruppen en høy puls på > 100 slag/min ved minst en av kontrollvisittene sammenlignet med 3,4 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Methylphenidate Teva er et racemat som består av en 1:1 blanding av d-metylfenidat og l-metylfenidat.

Absorpsjon

Etter oral administrering av metylfenidat (kapsler med modifisert frisetting) til barn diagnostisert med ADHD og voksne, absorberes metylfenidat raskt og produserer en biomodale plasma-konsentrasjon-tid kurve (dvs. to distinkte topper med omtrent fire timers mellomrom). Den relative biotilgjengeligheten av metylfenidat med modifisert frisetting gitt én gang daglig til barn og voksne er sammenlignbar med samme totaldose av metylfenidat med umiddelbar frisetting gitt to ganger daglig.

Fluktuasjonene mellom topp- og bunnkonsentrasjonene av metylfenidat er mindre for metylfenidat med modifisert frisetting gitt én gang daglig sammenlignet med metylfenidat med umiddelbar frisetting gitt to ganger daglig.

Effekt av mat

Methylphenidate Teva kan administreres med og uten mat. Det var ingen forskjell i biotilgjengelighet av metylfenidat med modifisert frisetting når det ble administrert med enten en fettrik frokost eller eplemos sammenlignet med administrasjon i fastene tilstand. Det var ingen bevis for dosereduksjon

med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge den harde kapselen med modifisert frisetting, kan innholdet drysses over myk mat (som eplemos) og administreres umiddelbart (se pkt. 4.2).

Distribusjon

I blod blir metylfenidat og dens metabolitter fordelt i plasma (57 %) og erytrocytter (43 %).

Metylfenidat og dets metabolitter har lav plasmaproteinbindingsgrad (10-33 %).

Distribusjonsvolumet var $2,65 \pm 1,11$ l/kg for d-MPH og $1,80 \pm 0,91$ l/kg for l-MPH. Metylfenidat passerer blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

Biotransformasjon av metylfenidat via karboksylesterase CES1A1 er rask og omfattende.

Metylfenidat metaboliseres hovedsakelig til α -fenyl-2-piperidin eddiksyre (ritalinsyre). Maksimal plasmakonsentrasjon av til α -fenyl-2-piperidin eddiksyre oppnås omtrent 2 timer etter administrasjon og er 30-50 ganger høyere enn for uendret substans. Halveringstiden til α -fenyl-2-piperidin eddiksyre er omtrent to ganger den for metylfenidat, og gjennomsnittlig clearance er 0,17 l/t/kg. Akkumulering er derfor mulig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden α -fenyl-2-piperidin eddiksyre har liten eller ingen farmakologisk aktivitet, har dette underordnet terapeutisk betydning. Kun små mengder av hydroksylerte metabolitter (f.eks. hydroksymetylfenidat og hydroksysyre) er detekterbare.

Terapeutisk aktivitet synes å hovedsakelig skyldes modersubstansen.

Eliminasjon

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

Det er ingen synlige forskjeller i farmakokinetikken av metylfenidat hos hyperaktive barn/barn med ADHD og friske frivillige voksne. Data vedrørende eliminasjon fra pasienter med normal nyrefunksjon indikerer at utskillelse via nyrene neppe reduseres ved nedsatt nyrefunksjon. Renal utskillelse av hovedmetabolitten α -fenyl-2-piperidin eddiksyre kan imidlertid reduseres.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Metylfenidat regnes for å være potensielt teratogent hos kanin. Spina bifida med deformasjoner av bakre lemmer ble observert i to separate kull ved doser på 200 mg/kg/døgn. Denne dosen var, regnet ut fra mg/kg, omtrent 116 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos menneske (maximum tolerated dose in humans, MRHD) på 60 mg hos barn og ungdom. Ved 200 mg/kg/døgn var den systemiske eksponeringen (AUC) dl-metylfenidat hos kanin 5,1 ganger den ekstrapolerte MRHD etter administrasjon av 60 mg (hos barn og ungdom). Eksponering ved neste lavere dose der spina bifida ikke ble observert, var 0,72 ganger den ekstrapolerte MRHD hos barn og ungdom. I en annen studie med den høye dosen 300 mg/kg, hvilket er vurdert å være toksisk for mor, ble ingen tilfeller av spina bifida observert hos 12 kull med 92 levende fostre. Ved 300 mg/kg var den systemiske eksponeringen 7,5 ganger høyere enn ekstrapolert maksimal terapeutisk eksponering hos barn og ungdom.

Gentoksisistetsstudier viste ingen spesiell skade for mennesker.

Gjentatt oral administrasjon av metylfenidat til unge rotter identifiserte nedsatt spontan muskelaktivitet ved 50 mg/kg/dag (29 ganger høyere enn MRHD hos barn og ungdom) pga. en forsterket farmakologisk aktivitet av metylfenidat. Eksponering (AUC) ved denne dosen var 15,1 ganger høyere enn ekstrapolert maksimal human dose ved maksimal anbefalt dose på 60 mg hos barn og ungdom. En mangel i ervervelsen av en spesifikk læringsoppgave ble også observert, kun

hos hunndyr og ved høyeste dose på 100 mg/kg/døgn (58 ganger høyere enn MRHD hos barn og ungdom). Ved denne dosen var systemisk eksponering samlet sett 40,1 ganger ekstrapolert maksimal human eksponering. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

I motsetning til disse pre-kliniske funnene er langtidsadministrasjon av metylfenidat hos barn med ADHD godt tolerert og forbedrer skoleprestasjoner. Den kliniske erfaringen indikerer derfor at disse lærings- og atferdsresultatene hos rotter ikke er klinisk relevante.

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. Føtal toksisitet (dvs. tap av hele kullet) og maternell toksisitet ble sett hos rotter ved doser som var toksiske for moren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Hypromellose

Talkum

Metakrylsyremetylmetakrylat kopolymer (1:1)

Trietylsitrat,

Etylcellulose

Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

I tillegg i 10 mg/30 mg/40 mg/60 mg

Gul jernoksid (E172)

Trykksverte

Skjellakk

Svart jernoksid (E172)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning

Må ikke lagres ved temperaturer over 30 °C.

HDPE-boks

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Barnesikret Al/PVC/PE/PVDC blisterpakning

HDPE-bokser med barnesikret lokk (PP)

28, 30, 56, 60, 84 og 100 kapsler med modifisert frisetting, harde

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 17-11807

20 mg: 17-11808

30 mg: 17-11809

40 mg: 17-11810

60 mg: 17-11811

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.10.2018

Dato for siste fornyelse: 13.08.2023

10. OPPDATERINGSDATO

30.01.2023