

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel med modifisert frisetting inneholder:
Metylfenidathydroklorid 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg eller 60 mg

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg og 60 mg harde kapsel inneholder maksimum henholdsvis 57 mg, 113 mg, 169 mg, 226 mg og 339 mg sukrose (sukkerkuler).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard

10 mg: Hvitt til gulhvitt granulat i en hvit, ugjennomsiktig, hard kapsel, størrelse 2, med "NVR" og "R10" trykt i gyllenbrunt på henholdsvis kapseltopp og kapselbunn.

20 mg: Hvitt til gulhvitt granulat i en hvit, ugjennomsiktig, hard kapsel, størrelse 2, med "NVR" og "R20" trykt i gyllenbrunt på henholdsvis kapseltopp og kapselbunn.

30 mg: Hvitt til gulhvitt granulat i en gul, ugjennomsiktig, hard kapsel, størrelse 2, med "NVR" og "R30" trykt i gyllenbrunt på henholdsvis kapseltopp og kapselbunn.

40 mg: Hvitt til gulhvitt granulat i en lys brun, ugjennomsiktig, hard kapsel, størrelse 1, med "NVR" og "R40" trykt i gyllenbrunt på henholdsvis kapseltopp og kapselbunn.

60 mg: Hvitt til gulhvitt granulat i en lys brun, ugjennomsiktig, hard kapsel, størrelse 00, med "NVR" og "R60" trykt i gyllenbrunt på henholdsvis kapseltopp og kapselbunn.

Kapselinnholdet består av 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg/30 mg aktivt stoff i granulat som frisettes hurtig og 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg/30 mg aktivt stoff i granulat som frisettes langsomt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

ADHD ("Attention Deficit/Hyperactivity Disorder")

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

Ritalin kapsler er indisert til behandling av ADHD hos voksne som del av et omfattende behandlingsprogram.

Spesielle diagnostiske vurderinger av ADHD hos barn

Behandlingen skal gjøres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser 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 diagnostiseringstest. For å kunne stille en adekvat diagnose, må det brukes medisinske og spesialiserte psykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser.

Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, opplærings- og sosiale tiltak, i tillegg til farmakoterapi. Målet er å stabilisere barn med et atferdssyndrom som kjennetegnes ved symptomer som kan omfatte en kronisk sykdomshistorie med konsentrasjonssvikt, distraherbarhet, følelsesmessig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre nevrologiske tegn og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men ikke nødvendigvis.

Behandling med metylfenidat er ikke indisert 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

Behandling må initieres og skje under tilsyn av en spesialist innen behandling av atferdsforstyrrelser. 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). 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 2 sammenhenger (for eksempel sosial, akademisk, og/eller yrkesfunksjon) som påvirker flere aspekter i pasientens liv.

På følgende nettside finnes sjekklister til bruk for legen før forskrivning og under monitorering av metylfenidatbehandling: <http://www.methylphenidate-guide.eu/>.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hos barn skal behandlingen initieres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom.

Hos voksne skal behandlingen initieres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser.

Screening før behandling:

Før forskrivning er det nødvendig å gjøre en baseline-evaluering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og puls. En omfattende sykdomshistorie bør dokumentere samtidig bruk av andre legemidler, tidligere og eksisterende komorbiditet med somatiske og psykiske lidelser eller symptomer, familiehistorie vedrørende plutselig hjerte-/uforklarlig død, ventrikulær arytmi og hos barn; nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og 4.4).

Overvåkning under behandling:

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

- Blodtrykk og puls bør registreres i et percentilskjema ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned.
- Hos barn bør høyde, vekt og appetitt kontrolleres minst hver 6. måned og registreres i et vekstskjema.
- Hos voksne bør vekt kontrolleres jevnlig.
- Utvikling av nye eller forverring av eksisterende psykiske lidelser bør følges opp ved hver dosejustering og deretter hver 6. måned og ved hvert besøk.

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

Dosetitrering

Nøye dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med metylfenidat. Dosen tilpasses individuelt i henhold til pasientens kliniske behov og respons. Hos barn bør dosetitrering starte med lavest mulig dose. Hos voksne kan dosetitrering starte med 20 mg.

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

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter dosejustering over en periode på én måned.

Dersom det oppstår forverring av symptomene eller andre bivirkninger, bør doseringen reduseres eller behandlingen avbrytes hvis nødvendig.

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

Ritalin kapsler bør ikke tas for sent på morgenen fordi det kan føre til søvnforstyrrelser.

Barn (6 år eller eldre)

Ritalin kapsler gis oralt én gang daglig om morgenen. Anbefalt startdose er 1 kapsel Ritalin 20 mg. Dersom legen vurderer det hensiktsmessig med en lavere startdose, kan man starte med Ritalin kapsel 10 mg, alternativt anbefales det å starte med konvensjonell behandling med kortidsvirkende Ritalin 10 mg tabletter 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 kvelden med påfølgende adferdsforstyrrelser og/eller søvnløshet som resultat, kan administrering av en lav kveldsdose av kortidsvirkende Ritalin 10 mg tabletter være til nytte.

I slike tilfeller kan det vurderes om tilstrekkelig kontroll av symptomer oppnås med kortidsvirkende metylfenidat 2 ganger daglig.

Fordeler og ulemper av en liten kveldsdose kortidsvirkende metylfenidat versus søvnforstyrrelser bør vurderes.

Behandling bør ikke fortsette med Ritalin kapsler dersom det er behov for en tilleggsdose kortidsvirkende Ritalin, bortsett fra dersom den samme ekstra dosen trengs for konvensjonell kortidsvirkende regime med samme dose ved frokost/lunsj.

Voksne

Ritalin kapsler administreres oralt en gang daglig, vanligvis på morgenen. Tiden for inntak kan tilrettelegges i henhold til pasientens individuelle behov, men inntaket bør ikke være for sent for å forhindre søvnforstyrrelser.

Dosen bør titreres individuelt. Regimet som gir tilfredsstillende symptomkontroll med lavest mulig total daglig dose bør benyttes.

Kun Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler til pasienter som tidligere ikke har brukt metylfenidat er 20 mg daglig. Hos voksne kan dosering av Ritalin kapsler justeres ukentlig med 20 mg økning.

Pasienter som gjennomgår Ritalin-behandling fra barn til voksen: Behandling kan fortsette med samme daglige dose. Dersom pasienten tidligere har blitt behandlet med tabletter skal konvertering til en passende anbefalt dose Ritalin kapsler utføres (se avsnittet «Bytte fra Ritalin tabletter til Ritalin kapsler med modifisert frisetting»).

Periodisk vurdering av ADHD-behandling

Behandlingsfrie perioder anbefales 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. Det er sjelden nødvendig med livslang behandling. Når det brukes hos barn med ADHD kan medikamentet oftest seponeres etter puberteten.

Administrasjonsmåte

Ritalin kapsler gis oralt én gang daglig om morgenen.

Ritalin kapsler kan tas uavhengig av måltider. Kapslene kan svelges hele, eller åpnes og innholdet drysses over litt mat (se instruksjoner under).

Ritalin kapsler og/eller kapselinnhold skal ikke knuses, tygges eller deles på annen måte.

Administrering ved å drysse kapselinnholdet over mat:

Kapslene kan åpnes forsiktig og granulatet drysses over lett fordøyelig mat (f.eks. eplemos). Maten bør ikke være varm, da dette kan påvirke formuleringens modifiserte frisettesegenskaper.

Blanding av legemiddel og mat bør inntas umiddelbart og i sin helhet. Blandingen bør ikke lagres til senere bruk.

Bytte fra Ritalin tabletter til Ritalin kapsler:

Langtidsvirkende Ritalin 20 mg kapsler gitt én gang daglig og korttidsvirkende Ritalin 10 mg tabletter gitt 2 ganger daglig gir samme biotilgjengelighet.

Anbefalt dose Ritalin kapsler skal være lik total daglig dose av tablettformuleringen og ikke overstige dose på totalt 60 mg hos barn og 80 mg hos voksne. Eksempler er vist i tabell 1.

Tabell 1

Tidligere dose Ritalin tabletter:	Anbefalt dose Ritalin kapsler:
5 mg 2 ganger daglig	10 mg én gang daglig
10 mg 2 ganger daglig	20 mg én gang daglig
15 mg 2 ganger daglig	30 mg én gang daglig
20 mg 2 ganger daglig	40 mg én gang daglig

Ved andre metylfenidatregimer, bør det foretas en klinisk vurdering ved valg av startdose. Maksimal daglig dose metylfenidat er 60 mg ved behandling av ADHD hos barn, og 80 mg ved behandling av ADHD hos voksne.

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. Behandling med metylfenidat avsluttes vanligvis 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 dosejustering over en periode på én måned. Dersom det oppstår en paradoksal forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller avbrytes.

Voksne

Ritalin kapsler er godkjent til bruk hos voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt for andre Ritalinformuleringer er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

Eldre (≥ 65 år)

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen. Ritalin kapsler har ikke blitt undersøkt ved ADHD hos pasienter som er eldre enn 60 år.

Barn under 6 år

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Glaukom.
- Feokromocytom.
- Behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidase(MAO)-hemmere, eller det er mindre enn 14 dager siden slik behandling ble avsluttet, pga. risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.5).
- Hypertyreoidisme eller tyreotoksikose.
- Diagnosen eller tidligere alvorlig depresjon, anorexia nervosa/anorektiske forstyrrelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningslidelser, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse.
- Diagnosen eller tidligere alvorlig (type I) bipolar (affektiv) lidelse med episodisk forløp (som ikke er godt kontrollert)
- Eksisterende kardiovaskulær sykdom inkludert alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arteriell okklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanaloopati (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 barn med ADHD. Avgjørelsen om legemidlet skal brukes, må være basert på en svært grundig vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten av barnets symptomer sett i sammenheng med barnets alder.

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder)

Sikkerhet ved langtidsbruk av metylfenidat har ikke blitt systematisk undersøkt i kontrollerte studier hos voksne. Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier hos barn og ungdom.

Behandling med metylfenidat bør ikke og behøver ikke være av ubegrenset varighet. Behandling med metylfenidat avsluttes vanligvis i løpet av eller etter puberteten. Pasienter som gjennomgår langtidsbehandling (dvs. mer enn 12 måneder) skal overvåkes nøye under behandling mht. kardiovaskulær status, vekst, 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, tilbaketrukkenhet og overdreven perseverasjon.

Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD, bør regelmessig revurdere nytten av langtidsbruk av 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

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen. Ritalin kapsler har ikke blitt undersøkt ved ADHD hos pasienter som er eldre enn 60 år.

Bruk hos barn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

For pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler bør sykdomshistorien kartlegges nøye (inkludert vurdering av familiens sykdomshistorie mht. plutselig hjerte- eller uforklarlig død eller malign arytmi) og fysisk undersøkelse for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere spesialistundersøkelser av hjertet dersom initielle funn indikerer slik sykdomshistorie eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer som palpitasjoner, brystmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som indikerer hjertesykdom under behandling med metylfenidat, bør øyeblikkelig gjennomgå en spesialistundersøkelse av hjertet.

Analyser av data fra kliniske studier med metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD viste at det er vanlig at diastolisk og systolisk blodtrykk endres med mer enn 10 mmHg hos pasienter som bruker metylfenidat i forhold til kontrollene.

Endringer i diastolisk og systoliske blodtrykk ble også obserert 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 abnomaliteter i hjertet eller annen alvorlig hjertesykdom

Plutselig død er rapportert i forbindelse med bruk av vanlige doser av legemidler som virker stimulerende på sentralnervesystemet hos barn, der noen hadde strukturelle anomalier i hjertet eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om alvorlige hjerteproblemer alene kan gi en økt risiko for plutselig død, er stimulerende legemidler, inkludert Ritalin, 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. Før oppstart med Ritalin-behandling bør pasienter vurderes for tidligere hjertesykdommer og familiehistorie vedrørende plutselig død og ventrikulær arytmi (se pkt. 4.2).

Feilbruk og kardiovaskulære hendelser

Feilbruk av midler som virker stimulerende på sentralnervesystemet, inkludert Ritalin, kan være forbundet med plutselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære lidelser

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

Cerebral vaskulitt er en svært sjelden idiosynkratisk reaksjon på eksponering for metylfenidat. Det er lite som tyder på at pasienter med høyere risiko kan identifiseres, og de første symptomene kan være den første indikasjonen på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose basert på høy grad av mistanke kan muliggjøre en rask seponering av metylfenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor vurderes for alle pasienter som under behandling med metylfenidat utvikler nye nevrologiske symptomer som er forenlig med cerebral iskemi. Disse symptomene kan omfatte alvorlig hodepine, nummenhet, svekkelse, lammelse og nedsatt koordinasjon, syn, taleevne, språk og hukommelse.

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

Psykiatriske lidelser

Psykiatriske lidelser samtidig med ADHD er vanlig og bør tas i betraktning ved forskrivning av stimulerende legemidler. Før oppstart av behandling med Ritalin 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. Dersom det oppstår psykotiske symptomer eller symptomer på mani bør det vurderes om metylfenidat kan være en mulig årsak og om seponering av behandlingen er nødvendig.

Aggressiv eller fiendtlig atferd

Utvikling eller forverring av aggresjon eller fiendtlighet kan være forårsaket av behandling med stimulerende midler. 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 og ned kan være hensiktsmessig. Behandlingsavbrudd bør vurderes.

Selv mordstendenser

Pasienter som utvikler selvmordstanker eller selvmordsatferd ved behandling av ADHD bør umiddelbart vurderes av lege. Det bør vurderes om dette kan skyldes forverring av en underliggende psykisk sykdom og om behandling med metylfenidat kan være en mulig årsak. Det kan være nødvendig å behandle en underliggende psykisk sykdom, og det bør vurderes om metylfenidat bør seponeres.

Tics

Metylfenidat er forbundet med utbrudd eller forverring av motoriske og vokale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert. 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.

Angst, agitasjon eller spenning

Metylfenidat er forbundet med forverring av eksisterende angst, agitasjon eller spenning. Kliniske undersøkelser mht. angst, agitasjon eller spenning bør gjøres før bruk av metylfenidat, og pasienter bør **følges opp regelmessig med hensyn på utvikling eller forverring av disse symptomene under behandling, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller hvert besøk.**

Former for bipolare lidelser

Spesiell forsiktighet bør utvises når metylfenidat brukes til behandling av ADHD hos pasienter med samtidig bipolar lidelse (inkludert ubehandlet type I bipolar lidelse eller andre former av bipolar lidelse) pga. mulig fremskynding av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med metylfenidat bør pasienter med samtidige depressive symptomer screenes for å avgjøre om de har risiko for å utvikle bipolar lidelse. En slik screening bør omfatte en detaljert psykiatrisk historie, inkludert familiehistorie 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.**

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.

Vekst

Moderat redusert vektøkning og vekstretardasjon er rapportert ved langtidsbruk av metylfenidat hos barn. Vektnedgang er rapportert ved behandling med Ritalin kapsler hos voksne.

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

Vekst bør følges opp under behandling med metylfenidat hos barn: høyde, vekt og appetitt bør kontrolleres minst hver 6. måned og registreres i et vekstskjema. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som ikke vokser eller øker som forventet i høyde eller vekt. Hos voksne bør vekt måles jevnlig.

Krampeanfall

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, risikofaktorer for utvikling av narkotika-/legemiddelmisbruk (slik som samtidig 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 avhengighet er metylfenidat eller andre stimulerende midler ikke nødvendigvis egnet, og behandling med ikke-stimulerende midler bør vurderes.

Seponering

Nøye tilsyn er nødvendig ved seponering av legemidlet, ettersom dette kan demaskere depresjon i tillegg til kronisk overaktivitet. Noen pasienter kan ha behov for oppfølging over lengre tid.

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

Fatigue

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

Andre innholdsstoffer

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

Valg av metylphenidatformulering

Valg av formulering av preparat som inneholder metylphenidat må tas av behandlende spesialist på individuelt grunnlag og avhenger av den ønskede varigheten av effekt. Til behandling av ADHD hos voksne bør formuleringen Ritalin kapsler brukes.

Screening for narkotika

Dette preparatet inneholder metylphenidat som kan gi et falskt positivt resultat i laboratorietester for amfetaminer, spesielt med immunologiske metoder.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Hematologiske effekter

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Det er ikke kjent hvordan metylphenidat kan virke inn på plasmakonsentrasjonene av legemidler som administreres samtidig. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved kombinasjon av metylphenidat og andre legemidler, spesielt legemidler med et smalt terapeutisk vindu.

Metylphenidat 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 metylphenidat. Omvendt hemmer ikke d- og l-enantiomerene av metylphenidat cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det er imidlertid rapporter som indikerer at metylphenidat kan hemme metabolismen av antikoagulanter av kumarintypen, antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, primidon) og noen antidepressiver (trisykliske og selektive serotoninreopptakshemmere). Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene som allerede brukes og måle plasmakonsentrasjonene av legemidlet (eller når det gjelder kumarin, koagulasjonstiden) ved oppstart eller seponering av metylphenidat.

Farmakodynamiske interaksjoner

Antihypertensiva

Metylphenidat 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 Advarsler og forsiktighetsregler).

På grunn av risiko for hypertensiv krise er metylfenidat kontraindisert hos pasienter som behandles (erunder behandling eller som er blitt behandlet de siste to ukene) med ikke-selektive irreversible MAO-hemmere (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Samtidig bruk av alkohol

Alkohol kan forsterke CNS-bivirkningene av psykoaktive legemidler, inkludert metylfenidat. 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 anestesimidler

Det er en risiko for plutselig blodtrykks- og hjerterefrekvensøkning under kirurgiske inngrep. Hvis et kirurgisk inngrep er planlagt, bør metylfenidat ikke brukes samme dag som inngrepet.

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

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. Fordi den dominerende virkningen av metylfenidat er å øke ekstracellulære dopaminnivåer, kan metylfenidat forbindes med farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av direkte eller indirekte dopaminagonister (inkludert DOPA og trisykliske antidepressiver) eller dopaminantagonister, inkludert antipsykotika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra en kohortstudie av totalt ca. 3400 svangerskap eksponert i første trimester antyder ingen økt risiko for fødselsdefekter generelt. Det var en liten økning i forekomst av hjertemisdannelser (samlet justert relativ risiko 1,3; 95 % KI 1,0-1,6) tilsvarende tre ytterligere spedbarn med medfødte hjertemisdannelser per 1000 kvinner som får metylfenidat i løpet av første trimester av svangerskapet, sammenlignet med ikke-eksponerte svangerskap.

Tilfeller av neonatal kardiorespiratorisk toksisitet, nærmere bestemt føtal takykardi og respiratorisk distress er rapportert ved spontanrapportering.

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

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

Amming

Metylfenidat er funnet i morsmelk hos kvinner som behandles 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 barn som ammes 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 akkommodasjonsproblemer, diplopi og tåkesyn, hallusinasjoner eller andre bivirkninger i CNS. Metylfenidat har 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 som er sett under klinisk utprøving og ved spontanrapportering etter markedsføring med Ritalin og bivirkninger som er rapportert ved bruk av andre formuleringer av metylfenidathydroklorid. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved bruk av Ritalin og metylfenidatformuleringen var forskjellig, ble den høyeste frekvensen i de to databasene brukt. Tabellen gjelder for barn, ungdom og voksne.

Frekvensene er definert som:

svært vanlige ($\geq 1/10$)

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organsystem	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt	Gastroenteritt ³			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni

Organsystem	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner, som angionevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, hevelse i øret, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urtikaria, pruritus ¹ , utslett og erupsjoner ¹			
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer¹	Redusert appetitt ²	Anoreksi, moderat reduksjon i vektøkning og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn ¹				
Psykiatriske lidelser¹	Insomni, nervøsitet	Anoreksi, affektlabilitet, aggresjon ¹ , agitasjon ¹ , angst ¹ , depresjon ¹ , irritabilitet, unormal atferd, rastløshet ² , søvnforstyrrelse ² , redusert libido ³ , angstanfall ³ , stress ³ , bruksisme ³	Psykotiske lidelser ¹ , hallusinasjoner knyttet til hørsel, syn og berøring ¹ , sinne, selvmordstanker ¹ , endret sinnsstemning, svingninger i stemningsleie lett for å gråte, tics ¹ , forverring av eksisterende tics eller Tourettes syndrom ¹ , hyperarvåkenhet, spenning ³	Mani ¹ , desorientering, forstyrrelser i libido	Selvmordsforsøk (inkludert fullbyrdet selvmord) ¹ , forbigående nedstemthet ¹ unormale tanker, apati, atferd med gjentatte handlinger, overfokusering	Vrangforestillinger ¹ , tankeforstyrrelser ¹ , forvirringstilstand, sykkelig taletrang. Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med rask frisetting.
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor ² , svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet,	Sedasjon, akatisi ³		Konvulsjoner, koreoatetoide bevegelser, reversibel	Cerebrovaskulære lidelser ¹ (inkludert vaskulitt,

Organsystem	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		somnolens			iskemisk nevrologisk deficit (RIND). 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.)	hjerneblødning, cerebrovaskulære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal- kramper ¹ , migrene, stamming
Øyesykdommer			Diplopi, tåkesyn	Akkommodasjonsproblemer, mydriasis, synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer¹		Arytmi, takykardi, palpitasjoner	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans, myokardinfarkt	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystolere, ekstrasystoler
Karsykdommer¹		Hypertensjon, perifer kuldefølelse ²			Cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynauds fenomen	
Sykdommer i respirasjon		Hoste, smerter i svelget, dyspné ²				Epistakse

Organsystem	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
sorganer, thorax og mediastinum						
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ² , munntørret ²	Magesmerter, diaré, ubehag i magen og oppkast. Dette forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan lindres ved samtidig inntak av mat, dyspepsi ³ , tannverk ³	Obstipasjon			
Sykdommer i lever og galleveier			Forhøyede leverenzymmer		Unormal lever-funksjon, inkludert hepatisk koma	
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose ² , alopesi, pruritus, utslett, urtikaria	Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makuløst utslett, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Myalgi, muskelrykninger muskelstrekk ³		Muskelkramper	Trismus ³
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri			Inkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Gynekoma sti		Eretil dysfunksjon, priapisme, forsterket og forlenget ereksjon
Generelle		Pyreksi,	Brystmerter		Plutselig	Ubehag i

Organsystem	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		veksthemming ved langtidsbruk hos barn ¹ , følelse av nervøsitet ³ , fatigue ² , tørste ³			hjertedød ¹	brystet, hyperpyreksi
Undersøkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning) ¹ , vekttap ¹	Bilyd på hjertet ¹ , økte leverenzymmer		Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet, redusert blodplatetall unormalt antall hvite blodceller	

¹Se pkt. 4.4.

²Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne pasienter som ble rapportert med en høyere frekvens enn hos barn og ungdom.

³Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne pasienter som ikke ble rapportert hos 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

Ved behandling av overdosering må det tas hensyn til den forlengede frigjøringen av metylfenidat fra denne formuleringen.

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 rabdomyolyse.

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: Sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04.

Ritalin er et racemat som består av en 1:1 blanding av d-metylfenidat (d-MPH) og l-metylfenidat (l-MPH), og d-enantiomeren regnes som den farmakologisk aktive.

Virkningsmekanisme

Metylfenidat er et mildt sentralstimulerende middel med mer uttalt effekt på mentale enn motoriske aktiviteter. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men det antas at den stimulerende effekten skyldes hemming av noradrenalin og dopamin reopptak presynaptisk, og økt utskillelse av disse monoaminene til den synaptiske spalten.

Bakgrunnen for preparatets gunstige effekt på mentale forstyrrelser og adferd hos barn er ikke fullstendig klarlagt. Det er heller ikke kjent hvordan metylfenidat påvirker forstyrrelser i sentralnervesystemet ved disse tilstandene.

Effekten av behandling med 40 mg deksmetylfenidat hydroklorid, den farmakologisk aktive d-enantiomeren til Ritalin, på QT/QTc-intervallet ble evaluert i en studie med 75 friske frivillige. Maksimum gjennomsnittlig forlengelse av QTcF-intervaller var < 5 ms, og øvre grense for 90 % konfidensintervallet var under 10 ms for alle sammenlignede tider versus placebo. Dette var under terskelen for klinisk bekymring og ingen eksponeringsresponsforhold var gjeldende.

ADHD hos voksne

Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler uten placebokontroll; periode 3= randomisert seponeringsfase). Denne «core»-studien ble etterfulgt av en 26-ukers åpen forlengelsesstudie.

«Core»-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 til å:

- 1) Bekrefte effekten og sikkerheten av Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler (40, 60 eller 80 mg/dag) over en 5 ukers periode (periode 2).

- 2) Evaluere opprettholdelsen av effekten av Ritalin kapsler 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 for Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler ved bruk av legens vurderingsskalaer (Clinical Global Impression- Improvement (CGI-I) og Clinical Global Improvement- Severity (CGI-S)), selvvrderingsskalaer (Adult Self-Rating Scale (ASRS)) og observasjonsvurderingsskalaer (Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version (CAARS O:S)). Resultatene var i favør av Ritalin kapsler i forhold til placebo på tvers av alle vurderinger i periode 1.

Tabell 1 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

		Ritalin kapsler 40 mg	Ritalin kapsler 60 mg	Ritalin kapsler 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	
	Signifikansnivå	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	
	Signifikansnivå	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 Ritalin kapsler ble evaluert ved å måle prosentandelen av behandlingssvikt hos pasienter som fikk Ritalin kapsler sammenlignet med placebogrupper ved slutten på en 6-måneders vedlikeholdsperiode (se Tabell 3). Med den samme dosen for Ritalin kapsler som 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 Ritalin kapsler.

Tabell 2 Prosentandel av behandlingssvikt under Periode 3

	Alle Ritalin kapsler vs placebo			
	Alle Ritalin kapsler N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds ratio (95% KI)	P-verdi* (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 Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler 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 Ritalin kapsler.

Under korttidsbehandling hadde både kvinner og menn en statistisk forbedring av DSM-IV ADHD RS sammenlignet med placebo i alle Ritalingruppene. For menn var beste forbedring av scoren oppnådd med Ritalin kapsler 80 mg, mens for kvinner var det Ritalin kapsler 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 «core»-studien på Ritalin kapsler hos 298 voksne pasienter med ADHD bekreftet langtidssikkerhet av Ritalin kapsler. Ved å kombinere den kontinuerlige eksponeringen for Ritalin kapsler for alle pasientene behandlet i «core» og forlengelsesstudien, fikk totalt 354 pasienter Ritalin kapsler kontinuerlig i > 6 måneder og 136 pasienter i > 12 måneder.

Som det ble observert under forlengelsesstudien, så ble ikke sikkerhetsprofilen til Ritalin kapsler endret med lengre behandlingsvarighet hos voksne pasienter med ADHD. Bivirkningsprofilen sett i forlengelsesstudien var lik den som ble observert i «core»-studien. Ingen uventede alvorlige bivirkninger eller 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).

Ved baseline var prosentandelen av pasienter med hjertefrekvens > 100 slag/min veldig liten; kun 0,4 % i hele gruppen som fikk Ritalin kapsler og 0,6 % i placebogruppen, mens 11,3 % av de med en

baseline hjerterytme på > 60 til 100 slag/min utviklet høyest hjerterefrekvens-verdier > 100 slag/min i minst en av visittene under kortidsbehandling med Ritalin kapsler (og kun 2,2 % i placebogruppen).

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metylfenidat absorberes raskt. Etter oral administrering av Ritalin kapsler med modifisert frisetting til voksne, oppløses det rasktvirkende granulatet i kapselen og gir en initial maksimal plasmakonsentrasjon innen 1-2 timer. Metylfenidat som inngår i det modifiserte granulatet løses opp avhengig av pH etter noen timer og gir en ny topp i plasmakonsentrasjon 5-7 timer etter administrering. Tidskurven for plasmakonsentrasjon av metylfenidat ved inntak av Ritalin kapsler er svært lik den profilen som ses etter at to korttidsvirkende Ritalin tabletter inntas med 4 timers intervall. Etter administrering av Ritalin 20 mg kapsler én gang daglig til barn med ADHD er gjennomsnittet av de farmakokinetiske parametrene som følger: $C_{\max 0-4}$ $10,3 \pm 5,10$ ng/ml, $C_{\max 4-11}$ $10,3 \pm 5,92$ ng/ml, $t_{\max 0-4}$ $2 \pm 0,8$ timer, $t_{\max 4-11}$ $6,4 \pm 1,7$ timer, $AUC_{0-\infty}$ $84,2 \pm 65,3$ ng.t/ml.

Det er ikke observert relevante forskjeller i farmakokinetikken av metylfenidat etter én dose og gjentatt dosering. Dette tyder på at det ikke er signifikant akkumulering av legemidlet.

Effekt av mat

Inntak av fettrik frokost sammen med Ritalin kapsler med modifisert frisetting hadde ingen klinisk relevant effekt på den totale eksponeringen av metylfenidat (AUC) eller $C_{\max}$. Mat forlenger imidlertid absorpsjonen og $C_{\max}$ nås ca. 1 time senere sammenlignet med fastende tilstand. Variabiliteten i $t_{\max}$ (tiden før første og andre $C_{\max}$) øker med økende grad av fettrik frokost.

Distribusjon

I blod blir metylfenidat og dens metabolitter fordelt i plasma (57%) og erytrocytter (43%). Plasmaproteinbindingsgraden er lav (10-33%). Distribusjonsvolum var $2,65 \pm 1,11$ l/kg for d-MPH og $1,80 \pm 0,91$ l/kg for l-MPH.

Biotransformasjon

Rask og uttalt metabolisme via karboksylesterase CES1A1. Maks plasmakonsentrasjon av hovedmetabolitten (α -fenyl-2-piperidin eddiksyre (ritalinsyre)) nås etter ca. 2 timer og er 30-50 ganger høyere enn for uomdannet substans. Hovedmetabolitten har ca. dobbelt så lang eliminasjonshalveringstid som metylfenidat og systemisk clearance er 0,17 L/time/kg. Den terapeutiske effekten til preparatet synes i hovedsak å skyldes metylfenidat.

Eliminasjon

Metylfenidat utskilles fra plasma med en eliminasjonshalveringstid 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. 78-97% av dosen utskilles i urinen og 1-3% utskilles i fæces i form av metabolitter innen 48-96 timer. Kun små mengder (<1%) metylfenidat gjenfinnes i uforandret form i urinen, mens mesteparten av dosen utskilles som α -fenyl-2-piperidin eddiksyre (60-86%).

Pasientkaraktistika

Det er ingen synlige forskjeller i farmakokinetikken av metylfenidat hos hyperaktive barn (6-13 år) og friske frivillige voksne. Elimineringen av uforandret metylfenidat vil trolig ikke påvirkes hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon. Imidlertid kan elimineringen av metabolitten α -fenyl-2-piperidin eddiksyre reduseres.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

I livsløpsstudier av karsinogenitet hos rotte og mus, ble økt antall tilfeller av hepatoblastom (en malign leversvulst) funnet kun hos hannmus ved en dose som var 35 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg. Hepatoblastom er en relativt sjelden malign svulst hos gnagere. Det antas at leverblastomer kan være forårsaket av ikke-genotoksiske mekanismer slik som økt celledeling av leverceller. Dette stemmer overens med den økte levervekten som ble observert i studien.

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

In vitro-forsøk med kulturer av ovarieceller fra Kinesisk hamster, viste økt forekomst av søsterkromatidutvekslinger og kromosomavvik. Imidlertid ble det ikke funnet mutagen effekt i to videre *in vitro*-forsøk ("Ames reverse mutation test" og "mouse lymphoma forward mutation test"). I en *in vivo*-studie ble effekt av metylfenidat på benmargceller hos mus (mikrokjernetest) undersøkt i doser opp til 250 mg/kg, men hverken klastogen eller aneugen effekt ble påvist. I dette *in vivo*-forsøket ble det benyttet samme B6C3F1-musestamme som ga den positive responsen i karsinogenstudien.

Kommentar: Ved å studere databasen "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)" for årene 1973-1991, har FDA estimert at den generelle forekomsten av hepatoblastom i befolkningen ikke er større enn 1 per 10 millioner personår.

Totalt 174 tilfeller av hepatoblastom ble rapportert av SEER i perioden 1973-1995. Den aldersjusterte insidensraten var svært lav (IR = 0,0382 per 100 000 personår). Flesteparten av tilfellene (149 av 174) ble diagnostisert i aldersgruppen 0-4 år, noe som er i overensstemmelse med den naturlige sykdomshistorien. I aldersgruppen 5-24 år var forekomsten av hepatoblastom svært lav, med få eller ingen rapporterte tilfeller. Ut fra de erfaringer som er gjort siden Ritalin ble markedsført, er det ikke noe som tyder på at forekomsten er høyere for pasienter som behandles med Ritalin.

Reproduksjonstoksisitet

Metylfenidat regnes ikke for å være teratogent hos rotte og kanin. Føtal toksisitet (dvs. tap av hele kullet) og maternal toksisitet ble sett hos rotter ved doser som var toksiske for moren. Metylfenidat reduserte ikke fertiliteten hos hann- eller hunnmus som fikk en dose som var 90 ganger høyere enn maksimalt anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg.

Rotter som fikk metylfenidat under graviditet og i dieperioden (opptil 26 ganger maksimalt anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg) fikk ved den høyeste dosen avkom med redusert vektøkning. Ingen andre effekter på postnatal utvikling ble observert.

Juvenil toksisitet

I en juvenil studie utført med unge rotter, ble metylfenidat gitt oralt med doser opptil 100 mg/kg/dag, fra tidlig postnatalt til kjønnsmodning. Når dyrene ble undersøkt som voksne, ble det observert nedsatt spontanmotorisk aktivitet for de rottene som var blitt behandlet med 50 mg/kg/dag eller mer, og

nedsatt læringsevne ble sett for hunner som hadde fått den høyeste dosen. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ammoniummetakrylatkopolymer, gelatin, metakrylsyrekopolymer, makrogol 6000, sukkerkuler, talkum, trietylsitrat.

Fargestoffer:

10 mg: Titandioksid (E171), jernoksid, gul, rød og svart (E172).

20 mg: Titandioksid (E171).

30 mg: Titandioksid (E171), jernoksid, gul (E172).

40 mg og 60 mg: Titandioksid (E171), jernoksid, gul, rød og svart (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks inneholdende 30 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Tyskland

E-post: ritalin.medinfo.NO@infectopharm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: MTnr. 09-6501

20 mg:	MTnr. 04-2876
30 mg:	MTnr. 05-3197
40 mg:	MTnr. 05-3198
60 mg:	MTnr. 13-9867

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse 20 mg, 30 mg, 40 mg:	15. november 2005
Dato for første markedsføringstillatelse 10 mg:	5. januar 2011
Dato for første markedsføringstillatelse 60 mg:	2. juli 2014
Siste fornyelse 20 mg, 30 mg, 40 mg:	14. mai 2009
Siste fornyelse 10 mg:	4. mars 2014
Siste fornyelse 60 mg:	10. april 2019

10. OPPDATERINGSDATO

03.10.2022