

1. LEGEMIDLETS NAVN

Delmosart 18 mg depottabletter
Delmosart 27 mg depottabletter
Delmosart 36 mg depottabletter
Delmosart 54 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 18 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 15,6 mg metylfenidat.
Hver depottablett inneholder 27 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 23,3 mg metylfenidat.
Hver depottablett inneholder 36 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 31,1 mg metylfenidat.
Hver depottablett inneholder 54 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 46,7 mg metylfenidat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Delmosart 18 mg inneholder 183,8 mg laktose (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Delmosart 27 mg inneholder 184,5 mg laktose (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Delmosart 36 mg inneholder 178,1 mg laktose (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Delmosart 54 mg inneholder 165,3 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

18 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, gul tablett, 6,6 mm x 11,9 mm, med “2392” trykt på én side i svart blekk.

27 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, grå tablett, 6,7 mm x 12,0 mm, med “2393” trykt på én side i svart blekk.

36 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, hvit tablett, 6,7 mm x 12,0 mm, med “2394” trykt på én side i svart blekk.

54 mg tablett: Kapselformet, bikonveks, rødbrun tablett, 6,8 mm x 12,0 mm, med “2395” trykt på én side i svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Delmosart er indisert som en del av et omfattende behandlingsprogram for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) til barn fra og med 6 år og voksne når det er vist at hjelpetiltak alene ikke er tilstrekkelig. **Behandlingen skal innledes og gjøres under tilsyn av en spesialistlege innen behandling av ADHD, slik som en pediatrikspert, en barne- og ungdomspsykiater eller en voksenpsykiater.**

Spesielle diagnostiske hensyn ved ADHD hos barn

Diagnosen skal stilles i henhold til gjeldende DSM kriterier eller ICD-retningslinjer, og bør være basert på fullstendig sykdomshistorie og evaluering av pasienten. Tredjepartsbekreftelse er ønskelig, og diagnosen kan ikke stilles bare på grunnlag av ett eller flere symptomer.

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostiseringstest. For å kunne stille en adekvat diagnose, må det brukes medisinske og spesialiserte psykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser.

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

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

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

Spesielle diagnostiske hensyn ved ADHD hos voksne

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

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostiseringstest. Voksne med ADHD har symptom mønstre kjennetegnet ved rastløshet, utålmodighet og konsentrasjonssvikt. Symptomer som hyperaktivitet dempes ofte med økende alder, muligens på grunn av tilpasning, nevrologisk utvikling og selvmedisinering. Symptomer på konsentrasjonssvikt er mer uttalte og har større påvirkning på voksne med ADHD. Hos voksne skal diagnostiseringen inkludere et strukturert pasientintervju for å fastslå nåværende symptomer. Det er et krav at ADHD var tilstede i barndommen, og dette skal fastslås retrospektivt (fra pasientjournal eller, hvis ikke tilgjengelig, med hensiktsmessige og strukturerte instrumenter/intervjuer). Tredjepartsbekreftelse er ønskelig, og behandling bør ikke innledes dersom verifisering av ADHD-symptomer fra barndommen er usikker. Diagnosen bør ikke stilles kun på grunnlag av ett eller flere symptomer. Avgjørelsen om å bruke et stimulerende middel hos voksne skal baseres på en svært grundig vurdering, og diagnosen skal stilles på grunnlag av moderat eller alvorlig funksjonsnedsettelse i minst 2 sammenhenger (for eksempel sosial, akademisk og/eller arbeidsrelatert funksjonsevne), som påvirker flere aspekter av personens liv.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal startes opp og gjøres under tilsyn av en spesialistlege innen behandling av ADHD, slik som en pediatriekspert, en barne- og ungdomspsykiater eller en voksenpsykiater.

Undersøkelse før behandling

Hos voksne som ikke allerede bruker Delmosart, og dersom påkrevd i henhold til nasjonal praksis, er det nødvendig å konsultere kardiolog før oppstart av behandling for å bekrefte fravær av kardiovaskulære kontraindikasjoner.

Før forskrivning er det nødvendig å gjøre en baseline-evaluering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og puls. En omfattende sykdomshistorie bør dokumentere samtidig bruk av andre legemidler, tidligere og eksisterende komorbiditet med somatiske og psykiske lidelser eller symptomer,

familiehistorie vedrørende plutselig hjerte-/uforklarlig død og nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og 4.4).

Overvåking under behandling

Vekst og 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.
- Høyde, vekt og appetitt hos barn bør kontrolleres minst hver 6. måned og registreres i et vekstskjema.
- Vekst hos voksne bør kontrolleres regelmessig.
- 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 med tanke på risiko for feil bruk, misbruk og avhengighet av metylfenidat.

Dosetitrering

Nøye dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med metylfenidat. Dosetitrering bør starte med lavest mulig dose. En dosestyrke på 27 mg er tilgjengelig for dem som ønsker å forskrive doser mellom 18 mg og 36 mg.

Ved behov for doser som ikke er gjennomførbare/praktisk mulig å få til med dette legemidlet, er andre styrker og legemidler tilgjengelige.

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

Barn

Maksimal daglig dose er 54 mg.

Voksne

Maksimal daglig dose er 72 mg.

Dosering

Barn/voksne som ikke allerede bruker metylfenidat

Delmosart er ikke indisert hos alle barn/voksne med ADHD. Lavere doser av formuleringer med korttidsvirkende metylfenidat kan være tilstrekkelig for barn/voksne som ikke er behandlet med metylfenidat tidligere. En forsiktig dosetitrering utført av ansvarlig lege er nødvendig for å unngå for høy dose metylfenidat. Anbefalt startdose av Delmosart er 18 mg én gang daglig til barn/voksne som ikke allerede bruker metylfenidat, eller til barn/voksne som bruker andre sentralstimulerende midler enn metylfenidat.

Pasienter som allerede bruker metylfenidat

Anbefalt dosering med Delmosart for pasienter som allerede står på metylfenidat tre ganger daglig med doser fra 15 til 60 mg/dag er angitt i tabell 1. Doseringen må baseres på tidligere doseringsregime og klinisk skjønn.

TABELL 1

Anbefalt doseringstabell ved overgang fra andre metylfenidathydrokloridregimer til Delmosart

Tidligere daglig dose metylfenidathydroklorid	Anbefalt Delmosart-dose
5 mg tre ganger daglig	18 mg én gang daglig
10 mg tre ganger daglig	36 mg én gang daglig
15 mg tre ganger daglig	54 mg én gang daglig
20 mg tre ganger daglig	72 mg én gang daglig

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

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder)

Sikkerhet og effekt ved langtidsbruk av metylfenidat er ikke systematisk undersøkt i kontrollerte studier. Behandling med metylfenidat bør ikke og behøver ikke være av ubegrenset varighet. Hos barn og ungdom avsluttes behandling med metylfenidat vanligvis i løpet av eller etter puberteten. En lege som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder) hos pasienter med ADHD, bør regelmessig revurdere nytten av langtidsbruk av legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi.

Det anbefales at behandling med metylfenidat avbrytes minst én gang i året for å vurdere pasientens tilstand (hos barn fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring opprettholdes når behandling med legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Dosereduksjon og seponering

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter hensiktsmessig dosejustering over en periode på én måned. Dersom det oppstår en paradoksal forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller legemidlet seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått i denne aldersgruppen. Metylfenidat har ikke blitt undersøkt ved ADHD hos pasienter eldre enn 65 år.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Metylfenidat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller nedsatt nyrefunksjon.

Barn under 6 år

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

Administrasjonsmåte

Delmosart er til peroral bruk én gang daglig om morgenen.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Glaukom
- Feokromocytom
- Ved behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidasehemmere (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 tidligere alvorlig (type I) bipolar (affektiv) lidelse med episodisk forløp (som ikke er godt kontrollert)

- Eksisterende kardiovaskulær sykdom inkludert alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arteriell okklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopati (forstyrrelser forårsaket av dysfunksjon i ione kanaler)
- Eksisterende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, karlidelser inkludert vaskulitt eller slag.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Langtidsbruk (mer enn 12 måneder)

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

En lege som velger å bruke metylfenidat i forlengede perioder (mer enn 12 måneder), bør regelmessig revurdere nytten av langtidsbruk av legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi. Det anbefales at behandling med metylfenidat avbrytes minst én gang i året for å vurdere pasientens tilstand (hos barn fortrinnsvis i skoleferier). Det kan hende at bedring opprettholdes når behandling med legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Bruk hos eldre

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått i denne aldersgruppen. Metylfenidat har ikke blitt undersøkt ved ADHD hos pasienter eldre enn 65 år.

Bruk hos barn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

For pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler bør sykdomshistorie (inkludert vurdering av familiens sykdomshistorie med tanke på plutselig hjertedød 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. Økninger i diastoliske og systoliske blodtryksverdier ble også observert i data fra kliniske studier med voksne ADHD-pasienter. De kort- eller langvarige kliniske konsekvensene av de kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent. Muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes ut fra effektene som er observert i de kliniske studiene, spesielt når behandling av

barn/ungdom fortsettes inn i voksen alder. **Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har underliggende kliniske tilstander som kan forverres av økt blodtrykk eller puls.** Se pkt. 4.3 for tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert.

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

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

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

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

Plutselig død er rapportert i forbindelse med bruk av vanlige doser av sentralstimulerende legemidler hos pasienter, 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 abnormiteter i hjertet, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gi økt sensitivitet for sympatomimetiske effekter av et stimulerende legemiddel.

Voksne

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

Feilbruk og kardiovaskulære hendelser

Feilbruk av 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

Psykiske lidelser samtidig med ADHD er vanlig og bør tas i betraktning ved forskrivning av stimulerende legemidler. Før oppstart av behandling med metylfenidat skal pasienten undersøkes for underliggende psykiske lidelser, og familiehistorie vedrørende psykiske lidelser skal innhentes (se pkt. 4.2). Ved akutte psykiske symptomer eller forverring av eksisterende psykiske lidelser, bør ikke metylfenidat gis hvis ikke fordelene oppveier risikoen for pasienten.

Utvikling eller forverring av psykiske lidelser bør følges opp ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk. Det kan være nødvendig å seponere 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 psykotiske symptomer eller symptomer på mani bør det vurderes om metylfenidat kan være en mulig årsak og om seponering av behandlingen er nødvendig.

Aggressiv eller fiendtlig atferd

Utvikling eller forverring av aggresjon eller fiendtlighet kan være forårsaket av behandling med stimulerende midler. Aggresjon er rapportert hos pasienter behandlet med metylfenidat (se pkt. 4.8). Pasienter som får behandling med metylfenidat bør følges opp tett mht. utvikling eller forverring av aggressiv atferd eller fiendtlighet ved oppstart av behandlingen, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk. Legen bør vurdere behovet for justering av behandlingsregimet hos pasienter som får atferdsendringer og være oppmerksom på at opp- eller nedtitrering kan være nødvendig. Behandlingsavbrudd kan vurderes.

Selv mordstendenser

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

Tics

Metylfenidat er forbundet med utbrudd eller forverring av motoriske og verbale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert (se pkt. 4.8). Familiehistorie bør vurderes, og en klinisk evaluering av tics eller Tourettes syndrom bør gjøres før bruk av metylfenidat. Pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn 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

Angst, agitasjon og spenning er rapportert hos pasienter behandlet med metylfenidat (se pkt. 4.8). Metylfenidat er også forbundet med forverring av eksisterende angst, agitasjon eller spenning. Angst har ført til seponering av metylfenidat hos enkelte pasienter. 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 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 undersøkes 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 hos disse pasientene (se "Psykiske lidelser" ovenfor og pkt. 4.2). Pasientene bør følges opp med hensyn på disse symptomene ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk.**

Vekst

Moderat redusert vektøkning og vekstretardasjon er rapportert ved langtidsbruk av metylfenidat hos barn. Vekttap 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.

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

Epileptiske anfall

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

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.

Bruk sammen med serotonerge legemidler

Serotonergt syndrom er rapportert etter samtidig bruk av metylfenidat og serotonerge legemidler. Ved behov for samtidig bruk av metylfenidat og et serotonergt legemiddel, er rask gjenkjenning av symptomer på serotonergt syndrom viktig. Disse symptomene kan omfatte endringer i mental status (f.eks. uro, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsvansker, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Metylfenidat må seponeres så raskt som mulig ved mistanke om serotonergt syndrom.

Misbruk, feilbruk og bruk til forlystelse

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

På grunn av potensialet for misbruk, feilbruk og 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) 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 den ønskede varigheten av effekt.

Testing for narkotika

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

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Hematologiske effekter

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

Administrasjon

På grunn av depotformuleringen av Delmosarttablettene bør den bare brukes hos pasienter som er i stand til å svelge tablettene hel. Pasientene må informeres om at Delmosart må svelges hele ved hjelp av væske. Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.

Hjelpestoffer

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

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

Metylfenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad via cytokrom P450. Forbindelser som induserer eller hemmer cytokrom P450 forventes ikke å ha noen relevant effekt på farmakokinetikken til metylfenidat. 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 antidepressiva (trisykliske midler 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 Advarsler og forsiktighetsregler).

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

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.

Samtidig bruk av serotonerge legemidler

Serotonergt syndrom etter samtidig bruk av metylfenidat og serotonerge legemidler har vært rapportert. Ved behov for samtidig bruk av metylfenidat og et serotonergt legemiddel, er rask gjenkjenning av symptomer på serotonergt syndrom viktig (se pkt. 4.4). Metylfenidat må seponeres så raskt som mulig ved mistanke om serotonergt syndrom.

Samtidig bruk av halogenerte anestesimidler

Det er en risiko for plutselig blodtrykks- og pulsøkning 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)

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

Samtidig bruk av 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, nærmere bestemt føtal takykardi og respiratorisk utmattelse, er rapportert i spontanrapporter.

Dyrestudier har kun gitt holdepunkter for reproduksjonstoksiske effekter ved maternelle 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 blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Basert på rapporter om brystmelkprøver fra fem mødre, medførte metylfenidatkonsentrasjonen i morsmelk doser hos spedbarna tilsvarende 0,16 % til 0,7 % av mødrenes vektjusterte dose, og et forhold mellom melk og maternalt plasma fra 1,1 til 2,7.

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

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med metylfenidat skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker på effekten av metylfenidat på fertilitet. Ingen relevante effekter ble observert i de prekliniske studiene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylfenidat kan forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsproblemer, diplopi og tåkesyn. 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 som er sett i kliniske studier hos barn, ungdom og voksne og ved spontanrapportering etter markedsføring av metylfenidat depottabletter samt bivirkninger som er rapportert ved bruk av andre formuleringer av metylfenidathydroklorid. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved bruk av metylfenidat depottabletter og andre metylfenidatformuleringen var forskjellig, er den høyeste frekvensen i de to databasene brukt.

Frekvensene er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon [#] , sinusitt [#]				

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi [†] , leukopeni [†] , trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immun-systemet			Overfølsomhetsreaksjoner som angio-nevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, hevelse i øret, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urtikaria, pruritus, utslett og erupsjoner			
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer*		Anoreksi, redusert appetitt [†] , moderat reduksjon i vektøkning og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn*				
Psykiatriske lidelser*	Insomni, nervøsitet	Affektlabilitet, aggresjon*, agitasjon*, angst* [†] , depresjon*, irritabilitet, unormal atferd, svingninger i stemningsleie, tics*, innsovningssvanser [#] , nedstemthet [#] , nedsatt libido [#] , anspenhet [#] , bruksisme [∞] , panikkanfall [#]	Psykotiske lidelser*, hallusinasjon knyttet til hørsel, syn og berøring*, sinne, selvmords-tanker*, endret sinnsstemning, rastløshet [†] , lett for å gråte, forverring av eksisterende tics ved Tourettes syndrom*, logoré, hypervigilans, søvnfor-	Mani* [†] , desorientering, forstyrrelser i libido, forvirrings-tilstand [†]	Selvmords-forsøk (inkludert fullbyrdet selvmord)* [†] , forbigående nedstemthet*, unormale tanker, apati [†] , repeterende atferd, overfokusering	Vrangforestillinger* [†] , tanke-forstyrrelser*, avhengighet. Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med umiddelbar frisetting

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
			styrrelse			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens, parestesi [#] , spennings-hodepine [#]	Sedasjon, tremor [†] , letargi [#]		Konvulsjon, koreoatetoide bevegelser, reversibel iskemisk nevrologisk deficit (RIND). Malignt nevroleptika-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.)	Cerebrovaskulære lidelser* [†] (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebrovaskulære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal-anfall*, migrene [†] , stamming
Øye-sykdommer		Akkommodasjonsforstyrrelser [#]	Tåkesyn [†] , tørre øyne [#]	Akkommodasjonsproblemer, nedsatt syn, diplopi		Mydriasis
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo [#]				
Hjerte-sykdommer*		Arytmi, takykardi, palpitasjoner	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans, myokardinfarkt	Supra-ventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler [†] , ekstrasystoler [†]
Kar-sykdommer*		Hypertensjon	Hetetokter [#]		Cerebral arteritt og/eller okklusjon, perifer kuldefølelse [†] , Raynauds fenomen	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspné [†]			Epistakse

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Gastro-intestinale sykdommer		Smerter i øvre abdomen, diaré, kvalme [†] , abdominalt ubehag, oppkast, munntørrehet [†] , dyspepsi [#]	Konstipasjon [†]			
Sykdommer i lever og galleveier		Økt alaninamino-transferase [#]	Forhøyede leverenzymmer		Unormal leverfunksjon, inkludert akutt leversvikt og hepatisk koma. Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet [†]	
Hud- og underhuds-sykdommer		Alopesi, pruritus, utslett, urtikaria, hyperhidrose [†]	Angio-nevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makuløst utslett, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, muskel-spenning [#] , muskelspasmer [#]	Myalgi [†] , muskel-rykninger		Muskelkramper	Trismus [∞]
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri, pollakiuri			Inkontinens
Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer		Erektile dysfunksjon [#]		Gynekomasti		Priapisme*, forsterket og forlenget ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, veksthemming ved langtids bruk hos barn*, fatigue [†] , irritabilitet [#] , nervøsitet [#] , asteni [#] , tørste [#]	Brystsmerter		Plutselig hjertedød*	Ubehag i brystet [†] , hyperpyreksi
Under-søkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap*	Bilyd på hjertet*.		Redusert blodplattetall, unormalt antall hvite blodceller	

* Se punkt 4.4

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

† Bivirkning fra kliniske studier med voksne pasienter som ble rapportert med høyere frekvens enn hos barn og ungdom.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

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

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 noen spesifikk motgift mot overdosering av metylfenidat. Behandling består av adekvate støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvskading og mot eksterne stimuli som kan forverre overstimuleringen som allerede er til stede. Effekten av aktivt kull er ikke fastslått.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04

Virkningsmekanisme

Metylfenidathydroklorid er et mildt CNS-stimulerende middel. Virkningsmekanismen ved ADHD er ikke kjent. Det antas at metylfenidat blokkerer renopptaket av noradrenalin og dopamin presynaptisk, og øker frigjøringen av disse monoaminene i det ekstranevrone rom. Metylfenidat er en racemisk blanding som består av d- og l-isomerene. D-isomeren er mer farmakologisk aktiv enn l-isomeren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Barn

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

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

Voksne

Korttidseffekt er vist for metylfenidat-depottabletter i et doseområde på 18 til 72 mg/døgn. Ett tusen femhundre og tjuetre (1523) voksne med ADHD i alderen 18 til 65 år ble undersøkt i fem dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med 5 til 13 ukers varighet. Metylfenidat depottabletter ble evaluert i 2 fastdosestudier og 3 studier med fleksibel dose, ved bruk av DSM-IV-baserte instrumenter til vurdering av alvorlighetsgraden av ADHD-symptomer hos voksne. I to fastdosestudier viste "Conner's Adult ADHD Rating Scales" (CAARS) at totalscore for ADHD-symptomer ble redusert, noe som indikerer en bedring i alvorlighetsgraden av ADHD-symptomer fra baseline til dobbeltblindet endepunkt. I én fastdosestudie viste alle dosenivåer av metylfenidat depottabletter klinisk signifikant større symptomkontroll ($p < 0,05$ for alle dosenivåer) sammenlignet med placebo målt som en reduksjon i CAARS totalscore. I den andre fastdosestudien var metylfenidat depottabletter 72 mg/dag, men ikke metylfenidat depottabletter 54 mg/dag, statistisk signifikant bedre enn placebo i å redusere CAARS totalscore for ADHD-symptomer fra baseline til dobbeltblindet endepunkt hos voksne forsøkspersoner med ADHD (p -verdi 0,0024).

I to studier med fleksibel dose var minste kvadraters gjennomsnittlige endringer fra baseline i "Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale" (AISRS) totalscore ved endepunkt statistisk signifikante (studie 1: $p = 0,012$; studie 2: $p < 0,001$) for behandling med endelige doser av metylfenidat depottabletter sammenlignet med placebo (studie 1: -10,6 for metylfenidat depottabletter vs. -6,8 for placebo; studie 2: -16,9 for metylfenidat depottabletter vs. -12,0 for placebo). I den tredje studien med fleksibel dose (studie 3) viste metylfenidat depottabletter klinisk signifikant større symptomkontroll ($p < 0,0001$) sammenlignet med placebo målt som en reduksjon i CAARS totalscore. Minste kvadraters gjennomsnittlige endring fra baseline til siste kontroll (uke 8) i total CAARS-O:SV-score for ADHD-symptomer var -10,9 i gruppen som fikk metylfenidat depottabletter og -6,9 i placebogruppen (basert på ITT-populasjonen).

I studie 2 med fleksibel dose var graden av bedring i total AISRS-score statistisk signifikant høyere i gruppen som fikk metylfenidat depottabletter enn i placebogruppen ($p = 0,0037$). Minste kvadraters gjennomsnittlige (95 % KI) forskjell fra placebo var -5,3 (-8,9, -1,7). I studie 3 med fleksibel dose var graden av bedring i CAARS-O:SV-score statistisk signifikant høyere i gruppen som fikk metylfenidat depottabletter enn i placebogruppen ($p = 0,0063$). Minste kvadraters gjennomsnittlige (95 % KI) forskjell fra placebo var -3,9 (-6,6, -1,1).

Voksne behandlet med metylfenidat depottabletter i fire åpne langtidsstudier over 6 til 12 måneder viste bedring i alle evaluerte effektendepunkter, noe som indikerer stabile effekter over tid på reduksjonen i ADHD-symptomer. I én åpen studie i en gruppesetting viste behandling med metylfenidat depottabletter i opptil 9 måneder bedring fra baselineverdier i både pasientens og utprøvers gjennomsnittlig totalvurdering av effektscore. En annen studie hvor voksne med ADHD fikk metylfenidat depottabletter i opptil 1 år med en gjennomsnittlig endelig dose på 67,4 mg/dag, viste klinisk relevante bedringer fra baseline i AISRS totalscore med en gjennomsnittlig endring på -18,7 ved siste kontroll. En tredje langtidsstudie på 48 uker hvor voksne med ADHD fikk metylfenidat depottabletter i en gjennomsnittlig endelig dose på 46,6 mg/dag, viste en endring fra baseline i gjennomsnittlig DSM-IV CAARS totalscore for ADHD-symptomer på -17,2 ved endepunkt. I den fjerde studien ble metylfenidat depottabletter evaluert i en 52 ukers åpen studie hos forsøkspersoner som tidligere hadde fullført en korttids, placebokontrollert studie og korttids, åpen forlengelse. Voksne med ADHD som fikk metylfenidat depottabletter i en gjennomsnittlig endelig dose på 53,8 mg/dag viste stabile reduksjoner i ADHD-symptomer over tid. Utprøvervurdert CAARS ble bedre gjennom den åpne fasen og var lavere ved endepunktet (gjennomsnittlig reduksjon på 1,9 fra baseline).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metylfenidat absorberes raskt. Etter peroral administrering av metylfenidat-depottabletter til voksne vil tablettskallet løses opp, og plasmakonsentrasjonen av legemiddel når raskt sitt første maksimum i løpet av 1 til 2 timer. Metylfenidat i tablettkjernen frigjøres gradvis over de neste timene. Toppkonsentrasjon i plasma

nås etter om lag 6 til 8 timer, etterfulgt av en gradvis reduksjon i plasmanivå. Ved administrasjon av metylfenidat-depottabletter én gang daglig minimeres fluktuasjonene mellom topp- og bunn-konsentrasjoner som man får ved inntak av metylfenidat med umiddelbar frisetting gitt tre ganger daglig. Absorpsjonsgraden av metylfenidat-depottabletter gitt én gang daglig er generelt sammenlignbar med metylfenidat fra konvensjonelle formuleringer med umiddelbar frisetting.

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

Det var ingen forskjeller i metylfenidat-depottablettenes farmakokinetikk etter éngangsdosering og gjentatt daglig éngangsdosering. Dette indikerer at akkumuleringen av metylfenidat ikke er signifikant. AUC og $t_{1/2}$ etter gjentatt daglig éngangsdosering er sammenlignbar med tilsvarende parametre observert etter første gitte dose på 18 mg metylfenidat-depottabletter.

Etter administrasjon av metylfenidat-depottabletter i éngangsdoser på 18 til 72 mg/dag til voksne, viste $C_{\max}$ og AUC_{inf} for metylfenidat doseproporsjonalitet.

Distribusjon

Plasmakonsentrasjonen av metylfenidat hos voksne avtar biekspensielt etter peroral administrasjon. Halveringstiden for metylfenidat hos voksne etter peroralt inntak av metylfenidat-depottabletter, var ca. 3,5 time. Proteinbindingsgraden for metylfenidat og metabolittene er ca. 15 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er ca. 13 liter/kg.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Halveringstiden for metylfenidat hos voksne etter administrering av metylfenidat-depottabletter, var ca. 3,5 time. Innen 48 til 96 timer etter peroral administrering er ca 90 % av dosen eliminert i urin og 1 til 3 % av dosen i feces som metabolitter. Små mengder med uforandret metylfenidat gjenfinnes i urin (mindre enn 1 %). PPA er hovedmetabolitten i urin (60-90 %).

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

Effekt av mat

Det var det ingen forskjell hverken i farmakokinetikk eller i farmakodynamikk når metylfenidat-depottabletter ble gitt til pasienter etter en fettrik frokost eller på tom mage.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Hos friske voksne var gjennomsnittlig dosejusterte AUC_{inf} -verdier for metylfenidat-depottabletter på 36,7 ng•timer/ml hos menn og 37,1 ng•timer/ml hos kvinner, uten påviste forskjeller mellom de to gruppene.

Etnisitet

Hos friske voksne som fikk metylfenidat-depottabletter var dosejustert AUC_{inf} konsistent på tvers av etniske grupper. Imidlertid kan antallet personer ha vært utilstrekkelig for å oppdage etniske variasjoner i farmakokinetikk.

Alder

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

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av metylfenidat-depottabletter hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Etter peroral administrasjon av radiomerket metylfenidat til mennesker, ble det observert en omfattende metabolisering av metylfenidat, og om lag 80 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen i form av PPA. Da renal clearance ikke er viktig for totalclearance av metylfenidat, regner man med at nedsatt nyrefunksjon har liten effekt på farmakokinetikken til metylfenidat-depottabletter.

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

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

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

Drektighetsforløp, embryo-/fosterutvikling

Metylfenidat regnes ikke for å være teratogent hos rotte og kanin. Føtal toksisitet (dvs. tap av hele kullet) og maternell toksisitet ble sett hos rotter ved doser som var toksiske for moren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjernen

Laktosemonohydrat
Hypromellose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Fumarsyre
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer
Trietylsitrat
Talkum

Tablettdrasjering

18 mg depottabletter
Polyvinylalkohol delv. hydrolysert
Makrogol (3350)
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gul (E172)
Jernoksid, rød (E172)

27 mg depottabletter
Polyvinylalkohol delv. hydrolysert
Makrogol (3350)
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gul (E172)
Indigokarmin aluminium lake (E132)
Jernoksid, svart (E172)

36 mg depottabletter
Polyvinylalkohol delv. hydrolysert
Makrogol (3350)
Talkum
Titandioksid (E171)

54 mg depottabletter
Polyvinylalkohol delv. hydrolysert
Makrogol (3350)
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rød (E172)

Trykkfarge
Skjellakkglasur
Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Oppbevaringstid etter anbrudd av boksen:

18 mg tabletter: 3 måneder.

27 mg tabletter: 6 måneder.

36 mg tabletter: 6 måneder.

54 mg tabletter: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med barnesikkert PP-lokk med silikagel-tørkemiddel integrert i lokket.

18 mg tabletter: 28, 30 eller 90 depottabletter.

27 mg tabletter: 28, 30 eller 100 depottabletter.

36 mg tabletter: 28, 30 eller 100 depottabletter.

54 mg tabletter: 28, 30 eller 100 depottabletter.

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)

18 mg: MT.nr 15-10786
27 mg: MT.nr 15-10787
36 mg: MT.nr 15-10788
54 mg: MT.nr 15-10789

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. august 2016
Dato for siste fornyelse: 23. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

14.12.2023