1. LEGEMIDLETS NAVN

Metylfenidat Medical Valley 18 mg depottabletter
Metylfenidat Medical Valley 27 mg depottabletter
Metylfenidat Medical Valley 36 mg depottabletter
Metylfenidat Medical Valley 54 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én depottablett inneholder 18 mg; 27 mg; 36 mg; 54 mg metylfenidathydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
- For styrken 18 mg inneholder én depottablett 4 mg laktosemonohydrat
- For styrken 27 mg inneholder én depottablett 3,4 mg laktosemonohydrat
- For styrken 36 mg inneholder én depottablett 6,6 mg laktosemonohydrat
- For styrken 54 mg inneholder én depottablett 6,8 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

18 mg
Rund, bikonveks, gul filmdrasjert tablett på ca. 9 mm i diameter med et hull på den ene siden av tabletten.

27 mg
Rund, bikonveks, grå filmdrasjert tablett på ca. 9 mm i diameter med et hull på den ene siden av tabletten.

36 mg
Rund, bikonveks, hvit filmdrasjert tablett på ca. 10 mm i diameter med et hull på den ene siden av tabletten.

54 mg
Rund, bikonveks, rosa filmdrasjert tablett på ca. 10 mm i diameter med et hull på den ene siden av tabletten.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

ADHD («Attention Deficit/Hyperactivity Disorder»)
Metylfenidat Medical Valley er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år og voksne med ADHD («attention deficit/hyperactivity disorder») 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 pediatriekspert, 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 opplæringstiltak og 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 tegn og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men må ikke nødvendigvis være det.

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 symptommønstre 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 diagnosen stilles på grunnlag av et strukturert pasientintervju for å fastslå aktuelle symptomer. Forekomst av ADHD fra barndommen er påkrevd og 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 bare på grunnlag av ett eller flere symptomer. Avgjørelsen om å bruke et stimulerende legemiddel hos voksne skal baseres på en svært grundig vurdering, og diagnosen skal inkludere 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 innledes og gjøres under tilsyn av en spesialistlege innen behandling av ADHD, slik som en pediatriekspert, en barne- og ungdomspsykiater eller en voksenpsykiater.

Screening før behandling
Hos voksne som ikke allerede bruker Metylfenidat Medical Valley, 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 fullstendig sykdomshistorie bør dokumentere samtidig bruk av andre legemidler, tidligere og eksisterende komorbiditet med somatiske og psykiske lidelser eller

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

Overvåkning 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.
- Vekt 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 mht. risiko for feil bruk, misbruk og avhengighet av metylfenidat.

Dosetitrering

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

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

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

Maksimal daglig dose Metylfenidat Medical Valley er 54 mg hos barn.
Maksimal daglig dose Metylfenidat Medical Valley er 72 mg hos voksne.

Dosering

Barn

Barn som ikke allerede bruker metylfenidat: Metylfenidat Medical Valley er ikke indisert hos alle barn med ADHD. En lav dose korttidsvirkende metylfenidat kan være tilstrekkelig for barn som ikke er behandlet med metylfenidat tidligere. En forsiktig dosetitrering er nødvendig for å unngå for høy dose metylfenidat. Anbefalt startdose av Metylfenidat Medical Valley er 18 mg én gang daglig til barn som ikke allerede bruker metylfenidat, og til barn som bruker andre sentralstimulerende midler enn metylfenidat.

Voksne

Voksne som ikke allerede bruker metylfenidat: Metylfenidat Medical Valley er ikke indisert hos alle voksne med ADHD. En lav dose korttidsvirkende metylfenidat kan være tilstrekkelig for voksne som ikke er behandlet med metylfenidat tidligere. En forsiktig dosetitrering er nødvendig for å unngå for høy dose metylfenidat. Anbefalt startdose av Metylfenidat Medical Valley er 18 mg én gang daglig til voksne som ikke allerede bruker metylfenidat, og til voksne som bruker andre sentralstimulerende midler enn metylfenidat.

Pasienter som allerede bruker metylfenidat: Anbefalt dosering med Metylfenidat Medical Valley hos pasienter som allerede står på metylfenidat tre ganger daglig med doser fra 15-60 mg/dag er gitt i tabell 1. Doseringen må baseres på tidligere doseringsregime og klinisk skjønn.

TABELL 1
Anbefalt dose ved overgang fra andre metylfenidathydrokloridregimer til Metylfenidat Medical Valley

Tidligere daglig dose metylfenidathydroklorid	**Anbefalt dose Metylfenidat Medical Valley**
5 mg metylfenidat tre ganger daglig	18 mg én gang daglig
10 mg metylfenidat tre ganger daglig	36 mg én gang daglig
15 mg metylfenidat tre ganger daglig	54 mg én gang daglig
20 mg metylfenidat tre ganger daglig	72 mg én gang daglig

Hvis bedring ikke observeres etter én mnd. med passende 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 er anbefalt 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 dosejustering over en periode på én måned. Dersom det oppstår en paradoksal forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller avbrytes.

Spesielle populasjoner

Eldre
Metylfenidat bør ikke brukes hos 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 leverfunksjon
Metylfenidat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon
Metylfenidat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

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

Administrasjonsmåte

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

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

Metylfenidat Medical Valley administreres peroralt én gang daglig om morgenen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor metylfenidat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Glaukom
- Feokromocytom
- Behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidasehemmere (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
- Diagnostisert eller tidligere alvorlig depresjon, anorexia nervosa/anorektiske forstyrrelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsleieforstyrrelser, 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, kardiomyopatier, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopatier (forstyrrelser forårsaket av dysfunksjon i ionekanaler)
- Eksisterende cerebrovaskulær sykdom, cerebral aneurisme, karlidelser inkludert vaskulitt eller slag.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med metylfenidat er ikke indisert hos alle pasienter med ADHD, og avgjørelsen om at legemidlet skal brukes 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 mht. kardiovaskulær status, vekst (barn), vekt, appetitt, utvikling av nye eller forverring av eksisterende psykiske lidelser, i henhold til retningslinjene i pkt. 4.2 og 4.4. Psykiske lidelser som pasienten skal overvåkes for, 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, tilbaketrukkenhet og overdreven perseverasjon.

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

Bruk hos eldre
Metylfenidat bør ikke brukes hos eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke 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 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 hjertedød eller uforklarlig død eller malign arytmi), og en fysisk undersøkelse utføres for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere spesialistundersøkelser av hjertet dersom initiale funn indikerer slik sykdomshistorie eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer som palpitasjoner, brystsmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som indikerer hjertesykdom under behandling med metylfenidat, bør øyeblikkelig gjennomgå en spesialistundersøkelse av hjertet.

Analyser av data fra kliniske studier med metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD, viste at det er vanlig at diastolisk og systolisk blodtrykk endres med mer enn 10 mmHg hos pasienter som bruker metylfenidat i forhold til kontrollene. Økninger i diastoliske og systoliske blodtrykksverdier ble også observert i data fra kliniske studier av voksne ADHD-pasienter. De kort- eller langvarige kliniske konsekvensene av disse kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent. Muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes ut fra effektene som er observert i de kliniske studiene, spesielt når behandlingen av barn/ungdom fortsettes i voksen alder. **Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har underliggende kliniske tilstander som kan forverres av økt blodtrykk eller puls.** Se pkt. 4.3 for tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert.

Kardiovaskulær status bør overvåkes nøye. Blodtrykk og puls bør registreres i et 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 anomalier i hjertet eller annen alvorlig hjertesykdom
Plutselig død er rapportert i forbindelse med bruk av vanlige doser av legemidler som virker stimulerende på sentralnervesystemet hos pasienter, der noen hadde strukturelle anomalier i hjertet eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om alvorlige hjerteproblemer alene kan gi en økt risiko for plutselig død, er stimulerende legemidler ikke anbefalt til pasienter som har kjente strukturelle anomalier i hjertet, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gi økt sensitivitet for sympatomimetiske effekter av stimulerende legemidler.

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

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

Cerebrovaskulære lidelser
Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert.
Pasienter med ytterligere risikofaktorer (som kardiovaskulær sykdom i sykehistorien, 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 forenlige 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.

Psykiske 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). Hvis psykiske symptomer oppstår, eller ved forverring av eksisterende psykiske lidelser, bør ikke metylfenidat gis hvis ikke fordelene oppveier risikoen for pasienten.

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

Forverring av eksisterende psykotiske eller maniske symptomer
Hos psykotiske pasienter kan administrering av metylfenidat forverre symptomer på atferdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser.

Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer
Utvikling av nye psykotiske symptomer (hallusinasjoner og vrangforestillinger knyttet til syn/berøring/hørsel) eller mani hos pasienter uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av metylfenidat ved vanlige doser (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår 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.

Selvmordstendenser
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 lidelse, og om behandling med metylfenidat kan være en mulig årsak. Det kan være nødvendig å behandle en underliggende psykisk lidelse, og det bør vurderes om metylfenidat bør seponeres.

Tics
Metylfenidat er forbundet med utbrudd eller forverring av motoriske og vokale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert (se pkt. 4.8). Familiehistorie bør vurderes, og en klinisk evaluering av tics eller Tourettes syndrom bør gjøres før bruk av metylfenidat. Pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn på utbrudd eller forverring av tics under behandling med metylfenidat. **Kontroll bør gjøres ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller ved 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 type I bipolar lidelse eller andre former av bipolar lidelse) pga. mulig fremskynding av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med metylfenidat bør pasienter med samtidige depressive symptomer screenes for å avgjøre om de har risiko for å utvikle bipolar lidelse. En slik screening bør omfatte en detaljert psykiatrisk historie, inkludert familiehistorie vedrørende selvmord, bipolar lidelse og depresjon. **Tett oppfølging under behandling er avgjørende hos disse pasientene (se «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 har blitt rapportert ved behandling med metylfenidat hos voksne (se pkt. 4.8).

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

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

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

På grunn av potensialet for misbruk og feilbruk, 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 eller alvorlig atferdsforstyrrelse 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 avdekke 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
Metylfenidat bør ikke brukes til forebygging eller behandling av vanlige tilstander av fatigue.

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

Screening for narkotika
Dette preparatet inneholder metylfenidat 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 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).

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

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

Metylfenidat Medical Valley inneholder laktosemonohydrat
Metylfenidat Medical Valley inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

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

Metylfenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad via cytokrom P450. Forbindelser som 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 noen antidepressiver (trisykliske antidepressiver og selektive serotoninreopptakshemmere). Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene som allerede brukes og måle plasmakonsentrasjonene (eller når det gjelder kumarin, koagulasjonstiden) ved oppstart eller seponering av metylfenidat.

Farmakodynamiske interaksjoner

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

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

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

Samtidig bruk av alkohol
Alkohol kan forsterke CNS-bivirkningene av psykoaktive legemidler, inkludert metylfenidat. *In vitro*-data indikerer at alkoholkonsentrasjoner over 10 % øker kumulativ frigjøring av metylfenidat fra metylfenidattabletter. Den kliniske relevansen av dette funnet for metylfenidateksponering etter oralt inntak av metylfenidat i kombinasjon med alkohol er ikke kjent. 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. Hvis et kirurgisk inngrep er planlagt, bør metylfenidat ikke brukes samme dag som inngrepet.

Samtidig bruk av sentraltvirkende alfa-2-agonister (f.eks. klonidin)
Alvorlige bivirkninger, inkludert plutselig død, har blitt 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. 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 blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Basert på rapporter om morsmelkprøver 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 barn som ammes 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. Metylfenidat 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 under klinisk utprøving hos barn, ungdom og voksne og ved spontanrapportering etter markedsføring av metylfenidat samt bivirkninger som er rapportert ved bruk av andre formuleringer av metylfenidathydroklorid. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved denne metylfenidatformuleringen og andre metylfenidatformuleringer var forskjellig, ble den høyeste frekvensen i de to databasene brukt.

Frekvensene er definert som:

svært vanlige (≥ 1/10)
vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
svært sjeldne (< 1/10 000)
ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt, øvre luftveis-infeksjon[#], sinusitt[#]				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi[†], leukopeni[†], trombo-cytopeni, trombo-cytopenisk purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhets-reaksjoner, som angionevrotisk 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*, innsovnings-vansker[#], nedstemthet[#], nedsatt libido[#], anspenthet[#], 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, hyper-	Mani*[†], desorientering, forstyrrelser i libido, forvirrings-tilstand[†]	Selvmords-forsøk (inkludert fullbyrdet selvmord)*[†], forbigående nedstemthet*, unormale tanker, apati[†], repeterende atferd, overfokusering	Vrangforestillinger*[†], tankeforstyrrelser*. Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, hyppigere med formuleringer med rask frisetting.

			vigilans, søvnforstyrrelse			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens, parestesi[#], spennings-hodepine[#]	Sedasjon, tremor[†], letargi[#]		Konvulsjon, koreoatetoide bevegelser, reversibel 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.)	Cerebrovaskulære lidelser*[†] (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebrovaskulære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand malanfall*, migrene[†], stamming.
Øyesykdommer		Akkomodasjons-forstyrrelser[#]	Tåkesyn[†], tørre øyne[#]	Akkommodasjons-problemer, nedsatt syn, diplopi		Mydriasis
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo[#]				
Hjerte-sykdommer*		Arytmi, takykardi, palpitasjoner	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestans; myokard-infarkt	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler[†], ekstrasystoler[†]
Karsykdommer*		Hypertensjon	Hetetokter[#]		Cerebral arteritt og/eller okklusjon, perifer kuldefølelse[†], Raynauds fenomen	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspné[†]			Epistakse
Gastro-intestinale sykdommer		Smerter i øvre abdomen, diaré, kvalme[†], abdominalt	Obstipasjon[†]			

		ubehag, oppkast, munntørrhet†, dyspepsi#				
Sykdommer i lever og galleveier		Økt alaninamino-transferase#	Økte leverenzymer		Unormal leverfunksjon, inkludert akutt leversvikt og hepatisk koma. Økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet†	
Hud- og underhuds-sykdommer		Alopesi, pruritus, utslett, urtikaria, hyperhidrose†	Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makuløst utslett, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, muskel-spenning#, muskel-spasmer#	Myalgi†, muskel-rykninger		Muskel-kramper	Trismusˆ
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri, pollakiuri			Inkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erektil dysfunksjon#		Gynekomasti		Priapisme*, forsterket ereksjon*, forlenget ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Pyreksi, vekst-hemming ved langtidsbruk hos barn*, fatigue†, irritabilitet#, nervøsitet#, asteni#, tørste#	Brystsmerter		Plutselig hjertedød*	Ubehag i brystet†, hyperpyreksi
Undersøkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap*	Bilyd på hjertet*		Redusert blodplatetall, unormalt antall hvite blodceller	

* Se pkt. 4.4.

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

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

ˆ 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 de sentrale og sympatiske nervesystemene, kan føre til oppkast, agitasjon, tremor, hyperrefleksi, muskelrykninger, konvulsjoner (kan være etterfulgt av koma), eufori, forvirring, hallusinasjoner, delirium, svetting, flushing, hodepine, hyperpyreksi, takykardi, palpitasjoner, hjertearytmier, hypertensjon, mydriasis og tørre slimhinner.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06B A04.

Virkningsmekanisme
Metylfenidathydroklorid er en mild CNS-stimulant. Virkningsmekanismen ved ADHD er ikke kjent. Man antar at metylfenidat blokkerer gjenopptaket av noradrenalin og dopamin presynaptisk, og øker frigjøringen av disse monoaminene i det ekstranevronale 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 gitt til 321 pediatriske pasienter som allerede var stabilisert på formuleringer med umiddelbar frisetting (IR) av metylfenidat, og til 95 pediatriske pasienter som ikke tidligere hadde brukt IR metylfenidat.

Kliniske studier hos pediatriske pasienter har vist at effekten av metylfenidat vedvarer i inntil 12 timer etter inntak når tabletten blir tatt én gang daglig om morgenen.

Voksne
Korttidseffekt er vist for metylfenidat 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 av 5 til 13 ukers varighet. Metylfenidat 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 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 72 mg/dag, men ikke metylfenidat 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 sammenlignet med placebo (studie 1: -10,6 for metylfenidat vs. –6,8 for placebo; studie 2: -16,9 for metylfenidat vs. -12,0 for placebo). I den tredje studien med fleksibel dose (studie 3) viste metylfenidat 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:SVscore for ADHD-symptomer var -10,9 i metylfenidatgruppen 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 metylfenidatgruppen 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 metylfenidatgruppen 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 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 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 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 langtidssstudie på 48 uker hvor voksne med ADHD fikk metylfenidat 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 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 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 Medical Valley til voksne, vil overtrekket på tabletten løses opp, og plasmakonsentrasjonen av legemidlet når sitt første maksimum i løpet av 1 til 2 timer. Metylfenidat i de to indre legemiddellagene 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 Medical Valley én gang daglig minimeres fluktuasjonene mellom topp- og bunnkonsentrasjoner som man får ved inntak av IR metylfenidat gitt tre ganger daglig. Absorpsjonsgraden av Metylfenidat Medical Valley gitt én gang daglig er sammenlignbar med metylfenidat fra konvensjonelle IR tabletter.

Etter administrasjon av metylfeindat 18 mg én gang daglig hos 36 voksne, var gjennomsnittsverdien for farmakokinetiske parametre: C_{max} 3,7 ± 1,0 (ng/ml), T_{max} 6,8 ± 1,8 (timer), AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ng timer/ml), og $t_{½}$ 3,5 ± 0,4 (timer).

Det var ingen forskjeller i metylfenidats farmakokinetikk etter éngangsdosering og gjentatt daglig éngangsdosering. Dette indikerer at man ikke har noen signifikant akkumulering av legemiddel. AUC og $t_{½}$ etter gjentatt daglig éngangsdosering er sammenlignbar med tilsvarende parametre observert etter første gitte dose på 18 mg metylfenidat.

Etter administrasjon av metylfenidat 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 bi-eksponensielt etter peroral administrasjon. Halveringstiden for metylfenidat hos voksne etter peroralt inntak av metylfenidat, var ca. 3 ½ 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-fenylpiperidin-eddiksyre (PPA, ca 50 ganger så høyt nivå i forhold til uforandret substans), som har liten eller ingen farmakologisk aktivitet. Hos voksne er metabolismen (til PPA) ved metylfenidat gitt én gang daglig lik metabolismen ved metylfenidat gitt tre ganger daglig. Metabolismen for metylfenidat gitt én gang daglig endres ikke ved gjentatt dosering.

Eliminasjon
Halveringstiden for metylfenidat hos voksne etter peroralt inntak av metylfenidat, var ca. 3 ½ 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 %). Alfa-fenylpiperidin-eddiksyre 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
Hos pasientene var det ingen forskjell hverken i farmakokinetikk eller i farmakodynamikk når metylfenidat ble gitt etter en fettrik frokost eller på tom mage.

Spesielle populasjoner

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

Etnisitet
Hos friske voksne som fikk metylfenidat, 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 har ikke vært undersøkt hos barn under 6 år. Hos barn 7-12 år er farmakokinetikken til henholdsvis 18 mg, 36 mg og 54 mg Metylfenidat Medical Valley (gjennomsnitt±SD): C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 og 15,0 ± 3,8 ng/ml, T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1, 9,1 ± 2,5 timer og $AUC_{0\text{-}11,5}$ 50,4±7,8, 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 ng timer/ml.

Redusert nyrefunksjon
Det er ingen erfaring med bruk av Metylfenidat Medical Valley hos pasienter med nyresvikt. Etter peroral administrasjon av radiomerket metylfenidat til mennesker, ble metylfenidat ekstensivt

metabolisert, og om lag 80 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen i form av PPA. Da renal clearance ikke er viktig for total clearance av metylfenidat, regner man med at nyresvikt har liten effekt på farmakokinetikken for Metylfenidat Medical Valley.

Redusert leverfunksjon
Det er ingen erfaring med bruk av Metylfenidat Medical Valley hos pasienter med redusert 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 maternal toksisitet ble sett hos rotter ved doser som var toksiske for moren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hypromellose
Makrogol
Ravsyre
Magnesiumstearat
Natriumklorid
Silika, kolloidal vannfri
Jernoksid, svart (E172)

Filmdrasjering
Celluloseacetat
Makrogol

Klar drasjering
Hypromellose
Makrogol
Fosforsyre (for justering av pH)

Fargedrasjering
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid, gult (E172) (bare i 18 mg tablettene)
Jernoksid, rødt (E172) (bare i 18, 27 og 54 mg tablettene)
Jernoksid, svart (E172) (bare i 27 mg tablettene)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boksen skal holdes godt lukket for å beskytte mot fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inkludert to poser med desikkant (tørremiddel) og barnesikret lokk av polypropylen og HDPE.

Pakningsstørrelse: 30 depottabletter, 60 depottabletter (2x30) og 90 depottabletter (3x30).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE)

18 mg: 19-12981
27 mg: 19-12982
36 mg: 19-12983
54 mg: 19-12984

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023