

1. LEGEMIDLETS NAVN

Concerta 18 mg depottabletter
Concerta 27 mg depottabletter
Concerta 36 mg depottabletter
Concerta 54 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

18 mg:
Én depottablett inneholder 18 mg metylfenidathydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 6,5 mg laktose.

27 mg:
Én depottablett inneholder 27 mg metylfenidathydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 4,9 mg laktose.

36 mg:
Én depottablett inneholder 36 mg metylfenidathydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 16,7 mg laktose.

54 mg:
Én depottablett inneholder 54 mg metylfenidathydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 7,6 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Kapselformat, gul tablett med "alza 18" trykt i svart på den ene siden.

Kapselformat, grå tablett med "alza 27" trykt i svart på den ene siden.

Kapselformat, hvit tablett med "alza 36" trykt i svart på den ene siden.

Kapselformat, rødbrun tablett med "alza 54" trykt i svart på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ADHD ("Attention Deficit/Hyperactivity Disorder")

Concerta 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 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 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 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 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 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 innledes og gjøres under tilsyn av en spesialistlege innen behandling av ADHD, slik som en pediatrikspert, en barne- og ungdomspsykiater eller en voksenpsykiater.

Screening før behandling

Hos voksne som ikke allerede bruker Concerta, 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 hjertedød/uforklarlig død og nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og 4.4).

Monitorering 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 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 Concerta er 54 mg hos barn.
Maksimal daglig dose Concerta er 72 mg hos voksne.

Dosering

Barn

Barn som ikke allerede bruker metylfenidat: Concerta 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 Concerta 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: Concerta 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 Concerta 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 Concerta for 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 doseringstabell ved overgang fra andre metylfenidathydrokloridregimer til Concerta

Tidligere daglig dose metylfenidathydroklorid	Anbefalt Concerta-dose
5 mg metylfenidat x 3	18 mg x 1
10 mg metylfenidat x 3	36 mg x 1
15 mg metylfenidat x 3	54 mg x 1
20 mg metylfenidat x 3	72 mg x 1

Hvis bedring ikke observeres etter én mnd. med individuell 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 til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt i denne aldersgruppen. Concerta 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 til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Concerta administreres peroralt én gang daglig om morgenen.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Glaukom
- Feokromocytom
- Behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidase-hemmere (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, kardiomyopati, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopati (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 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 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 behandling 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 behandling med legemidlet avbrytes midlertidig eller seponeres permanent.

Bruk hos eldre

Metylfenidat bør ikke brukes til eldre pasienter. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen. Concerta 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 fysisk undersøkelse for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere spesialistundersøkelser av hjertet dersom initielle funn indikerer slik sykdomshistorie eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer som palpitasjoner, brystmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som indikerer hjertesykdom under behandling med metylfenidat, bør øyeblikkelig gjennomgå en spesialistundersøkelse av hjertet.

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

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 tidligere kardiovaskulær sykdom, samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket) bør undersøkes for nevrologiske tegn og symptomer ved hvert besøk etter oppstart av behandling med metylfenidat.

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

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

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). Ved akutte psykiske symptomer eller forverring av eksisterende psykiske lidelser, bør ikke metylfenidat gis hvis ikke fordelene oppveier risikoen for pasienten.

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

Forverring av eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

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

Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer

Utvikling av nye psykotiske symptomer (hallusinasjoner og vrangforestillinger knyttet til syn/berøring/hørsel) eller mani hos pasienter uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av metylfenidat ved vanlige doser (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår 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 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 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 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), nevrologiske 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 (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 avhengighet er metylfenidat eller andre stimulerende midler ikke nødvendigvis egnet, og behandling med ikke-stimulerende midler bør vurderes.

Seponering

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

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

Fatigue

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

Hjelpestoffer i Concerta

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

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) og er så godt som «natriumfritt».

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 laborietester for amfetaminer, spesielt med immunologiske metoder. Idrettsutøvere må være oppmerksomme på at dette legemidlet kan gi positiv reaksjon i dopingtester.

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 Concerta 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 Concerta-tabletten bør den bare brukes hos pasienter som er i stand til å svelge tabletten hel. Pasientene bør informeres om at Concerta 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.

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 inducerer eller hemmer cytokrom P450 forventes ikke å ha noen relevant effekt på farmakokinetikken til metylfenidat. Omvendt hemmer ikke d- og l-enantiomerene av metylfenidat cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det er imidlertid rapporter som indikerer at metylfenidat kan hemme metabolismen av antikoagulanter av kumarintypen, antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, primidon) og noen 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).

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 Concerta-tabletter. Den kliniske relevansen av dette funnet for metylfenidateksponering etter oralt inntak av Concerta 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 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 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 Concerta 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, døsigheit 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 Concerta depottabletter samt bivirkninger som er rapportert ved bruk av andre formuleringer av metylfenidathydroklorid. Dersom hyppigheten av bivirkningene ved bruk av Concerta depottabletter og metylfenidatformuleringen var forskjellig, ble 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),

svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$),
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 luftveisinfeksjon [#] , sinusitt [#]				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Anemi [†] , leukopeni [†] , trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner, som angio-nevrotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner, hevelse i øret, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander, urtikaria, pruritus, utslett og erupsjoner			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer*		Anoreksi, redusert appetitt [†] , moderat reduksjon i vektøkning og høydeøkning ved langtidsbruk hos barn*				
Psykiatriske lidelser*	Insomni, nervøsitet	Affekt-labilitet, aggresjon*, agitasjon*, angst* [†] , depresjon* [#] , irritabilitet, unormal atferd, svingninger i stemningsleie, tics*, innsøvningsvansker [#] , nedstemthet [#] , nedsatt libido [#] ,	Psykotiske lidelser*, hallusinasjon knyttet til hørsel, syn og berøring*, sinne, selvmords-tanker*, endret sinnstemning, rastløshet [†] , lett for å gråte, forverring av eksisterende tics ved	Mani* [†] , desorientering, forstyrrelser i libido, forvirrings-tilstand [†]	Selvmonds-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.

Organklasse- system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		anspenthet [#] , bruksisme [^] , panikkanfall [#]	Tourettes syndrom*, logoré, hypervigilans, søvnfor- styrrelse			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dyskinesi, psykomotor- isk 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 brakte pasientene også andre legemidler, og det er dermed uklart hvilken rolle metylfenidat hadde.)	Cerebrovasku- lære lidelser* [†] (inkludert vaskulitt, hjerneblødning, cerebrovasku- lære hendelser, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal- anfall*, migrene [†] , stamming.
Øye- sykdommer		Akom- modasjons- forstyrrelser [#]	Tåkesyn [†] , tørre øyne [#]	Akkommoda- sjonsproblem er, nedsatt syn, diplopi		Mydriasis
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo [#]				
Hjerte- sykdommer*		Arytmi, takykardi, palpitasjoner	Brystmerter	Angina pectoris	Hjertestans, myokard- infarkt	Supra- ventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler [†] , ekstrasystoler [†]
Kar- sykdommer*		Hypertensjon	Hetetokter [#]		Cerebral arteritt og/eller okklusjon, perifer kuldefølelse [†] , Raynauds fenomen	

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspné [†]			Epistakse
Gastro-intestinale sykdommer		Smerter i øvre abdomen, diaré, kvalme [†] , abdominalt ubehag, oppkast, munntørrhet [†] , dyspepsi	Obstipasjon [†]			
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 underhudssykdommer		Alopesi, pruritus, utslett, urtikaria, hyperhidrose [†]	Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfoliative tilstander	Makuløst utslett, erytem	Erythema multifforme, eksfoliativ dermatitt, fast lokalisert utbrudd	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, muskelspenning [#] , muskelspasmer [#]	Myalgi [†] , muskelrykninger		Muskelkramper	Trismus [^]
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri, pollakiuri			Inkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erektildysfunksjon [#]		Gynekomasti		Priapisme*, forsterket og forlenget ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, veksthemming ved langtidsbruk hos barn*, fatigue [†] , irritabilitet [#] , nervøsitet [#] , asteni [#] , tørste [#]	Brystmerter		Plutselig hjertedød*	Ubehag i brystet [†] , hyperpyreksi

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Under-søkelser		Endringer i blodtrykk og puls (vanligvis økning)*, vekttap*	Bilyd på hjertet*		Redusert blodplattetall, 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.

^ 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 og tørre slimhinner.

Behandling

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering med metylfenidat.

Behandling består av adekvate støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvskadning 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

Farmakodynamisk 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 ekstraneuronale 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 Concerta 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 metylfenidat.

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

Voksne

Korttidseffekt er vist for Concerta 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. Concerta 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 Concerta 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 Concerta 72 mg/dag, men ikke Concerta 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 Concerta sammenlignet med placebo (studie 1: -10,6 for Concerta vs. -6,8 for placebo; studie 2: -16,9 for Concerta vs. -12,0 for placebo). I den tredje studien med fleksibel dose (studie 3) viste Concerta 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 Concerta-gruppen 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 Concerta-gruppen 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 Concerta-gruppen enn i placebogruppen ($p = 0,0063$). Minste kvadraters gjennomsnittlige (95 % KI) forskjell fra placebo var -3,9 (-6,6, -1,1).

Voksne behandlet med Concerta 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 Concerta i opptil 9 måneder bedring fra baselineverdier i både pasientens og utprøvers gjennomsnittlig totalvurdering av effektscore. En annen studie hvor voksne med ADHD fikk Concerta 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 Concerta 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 Concerta 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 Concerta 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 Concerta til voksne vil overtrekket på tablettene løses opp, og plasmakonsentrasjonen av legemiddel når raskt 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 Concerta én gang daglig minimeres fluktuationene mellom topp- og bunn-konsentrasjoner som man får ved inntak av metylfenidat gitt tre ganger daglig. Absorpsjonsgraden av metylfenidat i Concerta gitt én gang daglig er sammenlignbar med metylfenidat fra konvensjonelle tabletter.

Etter administrasjon av Concerta 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 timer/ml), og $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (timer).

Det var ingen forskjeller i Concertas farmakokinetikk etter éngangsdosering og gjentatt daglig éngangsdosering. Dette indikerer at man ikke har noen signifikant akkumulering av legemiddel. AUC og $t_{1/2}$ etter gjentatt daglig éngangsdosering er sammenlignbar med tilsvarende parametre observert etter første gitte dose på 18 mg Concerta.

Etter administrasjon av Concerta 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 Concerta, 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 Concerta gitt én gang daglig lik metabolismen ved metylfenidat gitt tre ganger daglig. Metabolismen for Concerta gitt én gang daglig endres ikke ved gjentatt dosering.

Eliminasjon

Halveringstiden for metylfenidat hos voksne etter peroralt inntak av Concerta, 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 Concerta ble gitt etter en fettrik frokost eller på tom mage.

Spesielle befolkningsgrupper

Kjønn

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

Rase

Hos friske voksne som fikk Concerta 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 Concerta 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 Concerta (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.

Redusert nyrefunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av Concerta 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 Concerta.

Redusert leverfunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av Concerta 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 Hjelpetoffer

Butylhydroksytoluen (E321)
Celluloseacetat
Hypromellose (E464)
Fosforsyre, konsentrert
Poloksamer 188
Polyetylenoksid 200K og 7000K
Povidon K29-32
Natriumklorid
Stearinsyre
Ravsyre
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, rødt (E172) (bare i 27 mg og 54 mg tablettene)
Jernoksid, gult (E172)

Filmdrasjering

Jernoksid, svart (E172) (bare i 27 mg tablettene)
Jernoksid, gult (E172) (bare i 18 og 54 mg tablettene)
Jernoksid, rødt (E172) (bare i 54 mg tablettene)
Stearinsyre (bare i 18 mg tablettene)

Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Triacetin

Klar drasjering

Karnaubavoks
Hypromellose (E464)
Makrogol 400

Trykk

Jernoksid, svart (E172)
Hypromellose (E464)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Concerta 18 mg, 36 mg og 54 mg depottabletter: 3 år
Concerta 27 mg depottabletter: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boksen skal holdes godt lukket for å beskytte mot fuktighet.
18 mg, 36 mg og 54 mg depottablettene oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret polypropylenlokk og én eller to poser med silikagel (tørremiddel).
28 eller 30 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
0283 Oslo, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18 mg: 02-1221
27 mg: 08-5646
36 mg: 02-1222
54 mg: 02-1223

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse/dato for siste fornyelse:

Concerta 18 mg depottabletter: 8. november 2002/18. februar 2012

Concerta 27 mg depottabletter: 4. desember 2008/18. februar 2012

Concerta 36 mg depottabletter: 8. november 2002/18. februar 2012

Concerta 54 mg depottabletter: 8. november 2002/18. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

26.09.2022