****

 11. juni 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Equasym Depot, hårde kapsler med modificeret udløsning (Epione)**

**0. D.SP.NR.**

 22004

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Equasym Depot

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 10 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 8,65 mg methylphenidat.

Hver kapsel indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 17,30 mg methylphenidat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

45 mg saccharose/kapsel til Equasym Depot 10 mg

90 mg saccharose/kapsel til Equasym Depot 20 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler med modificeret udløsning (Epione)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 **ADHD (Attention-deficit hyperactivity disorder)**

Methylphenidat anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) til børn over 6 år, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige. Behandling skal foretages under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn. En diagnose skal foretages i overensstemmelse med DSM-IV kriterier eller retningslinjerne i ICD-10 og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten.

En diagnose kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt og kan ikke diagnosticeres på baggrund af en enkelt diagnostisk test. En tilstrækkelig diagnose kræver brug af medicinske og specialiserede psykologiske, pædagogiske og sociale ressourcer.

Et omfattende behandlingsprogram inkluderer sædvanligvis psykologiske, pædagogiske og sociale tiltag samt farmakoterapi med det formål, at stabilisere børn med et adfærdssyndrom. Disse adfærdssyndromer er kendetegnet ved symptomer, som kan omfatte en sygehistorie med kronisk koncentrationsbesvær, distraktion, følelsesmæssig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn eller unormal EEG. Indlæringsevnen kan eventuelt være svækket.

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer i forhold til barnets alder.

Relevant pædagogisk støtte er essentiel, og psykosocial intervention er sædvanligvis nødvendig. Hvis disse tiltag alene er utilstrækkelige, skal beslutningen om at ordinere stimulerende midler baseres på meget indgående vurdering af sværhedsgraden af barnets symptomer. Methylphenidat skal altid anvendes på denne måde i overensstemmelse med den godkendte indikation samt forskrifter/diagnostiske retningslinjer.

**4.2 Dosering og administration**

 Equasym Depot består af en hurtigvirkende komponent (30 % af dosis) samt en langsomvirkende komponent (70 % af dosis). Således giver Equasym Depot 10 mg en hurtigvirkende dosis på 3 mg og en langsomvirkende dosis på 7 mg af methylphenidat­hydrochlorid. Den langsomvirkende del af hver dosis er designet til at opretholde behandlingseffekten om eftermiddagen uden behov for en dosis til middag. Den er udviklet til at give terapeutiske plasmaniveauer i en **periode** på ca. 8 timer, som er i overensstemmelse med skoledagen i stedet for en hel dag (se pkt. 5.2). For eksempel er 20 mg Equasym Depot beregnet til at erstatte methylphenidathydrochlorid tabletter af 10 mg i en hurtigvirkende formulering givet til morgenmaden og til frokost.

Pædiatrisk population (Børn (i alderen 6 år og derover) og unge)

**Behandlingen skal initieres under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge.**

*Screening for behandling*

Før methylphenidat ordineres er det nødvendigt, at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjertefrekvens. En detaljeret anamnese skal dokumentere ledsagende medicinering, nuværende og tidligere komorbide psykiatriske sygdomme eller symptomer, familieanamnese med pludselig hjertedød/uforklarlig død samt omhyggelig angivelse af højde og vægt på en vækstkurve (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Fortløbende monitorering*

Patientens vækst, psykiatriske status og kardiovaskulære status skal monitoreres kontinuerligt (se også pkt. 4.4).

* Blodtryk og puls skal kontrolleres og anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned;
* Højde, vægt og appetit bør kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve
* Udvikling af nye eller forværring af forudeksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

Patienterne skal overvåges for risikoen for afhængighed og misbrug af methylphenidat.

*Dosistitrering*

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved begyndelsen af behandlingen med methylphenidat. Dosistitrering bør startes ved den laveste mulige dosis. Dette kan opnås ved brug af en hurtigvirkende formulering, som tages i opdelte doser. Den anbefalede startdosis er 5 mg en eller to gange daglig (f.eks. til morgenmaden og til frokost).

Ved behov kan den daglige dosis øges i trin med 5-10 mg per uge alt efter tolerance og registreret effekt. Equasym Depot 10 mg kan tages en gang daglig fra behandlingens start i stedet for hurtigvirkende methylphenidathydrochlorid 5 mg to gange daglig i tilfælde, hvor den behandlende læge anser behandling 2 gange daglig nødvendig fra starten af behandlingen, men hvor 2 gange daglig dosering ikke er praktisk mulig.

Den maksimale daglige dosering af methylphenidathydrochlorid er 60 mg.

For doser som ikke er mulige/praktiske med denne styrke, findes der andre styrker af dette lægemiddel og andre produkter indeholdende methylphenidat.

Patienter der allerede anvender methylphenidat: Patienter, der bruger en hurtigvirkende formulering af methylphenidathydrochlorid, kan omstilles til den milligramækvivalente daglige dosis Equasym Depot.

 Equasym Depot bør ikke tages for sent om morgenen, da det kan forårsage søvnforstyrrelser.

Hvis virkningen af lægemidlet aftager sidst på eftermiddagen eller for tidligt på aftenen, kan der forekomme en forstyrret adfærd og/eller problemer med at falde i søvn. En lille aftendosis af hurtigvirkende methylphenidathydrochlorid tablet kan eventuelt løse dette problem. I sådanne tilfælde bør det overvejes om tilstrækkelig symptomkontrol kan opnås ved brug af en hurtigvirkende formulering, som tages to gange daglig. Fordele og ulemper ved en lille aftendosis hurtigtvirkende methylphenidat kontra det at have problemer med at falde i søvn bør overvejes.

Behandling skal ikke fortsætte med Equasym Depot, hvis det er påkrævet at give en sen dosis af hurtigvirkende methylphenidat, medmindre den samme ekstra dosis allerede blev givet i det konventionelle program med hurtigvirkende methylphenidat givet i ækvivalente doser ved morgenmaden og til frokost. Det behandlingsforløb der giver den bedste symptomkontrol med den laveste dosis bør anvendes.

Equasym Depot bør indtages om morgenen før morgenmaden.

Kapslerne kan sluges hele med væske, eller alternativt kan kapslen åbnes, og kapsel­indholdet drysses på en lille mængde (spiseskefuld) æblemos og straks indtages, og ikke opbevares til senere brug. Man bør drikke noget væske, f.eks. vand efter indtagelsen af æblemosen med kapselindholdet. Kapslerne og kapselindholdet må ikke knuses eller tygges.

*Langvarig (længere end 12 måneders) anvendelse til børn og unge*

Sikkerheden og virkningen ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede forsøg. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Lægen, som vælger at anvende methylphenidat i lange perioder (over 12 måneder) til børn og unge med ADHD, bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent.

*Dosisreduktion og seponering*

Hvis symptomerne ikke forbedres i løbet af en måned efter passende dosisjusteringer, bør behandlingen med lægemidlet ophøre. Hvis symptomerne forværres paradoksalt eller andre uønskede hændelser opstår, skal dosis reduceres, eller lægemidlet skal om nødvendigt seponeres.

Voksne

Methylphenidat er ikke beregnet til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Børn under 6 år

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

**4.3 Kontraindikationer**

Equasym Depot er kontraindiceret:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Glaukom
* Fæokromocytom
* Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5)
* Hyperthyreosis eller tyrotoksikose
* Diagnosticeret alvorlig depression eller anamnese med alvorlig depression, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsstruktur
* Diagnosticeret alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller anamnese med alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret)
* Forudeksisterende kardiovaskulære lidelser inklusive alvorlig hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopatier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearytmier og kanalopatier (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler)
* Forudeksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormaliteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende stoffet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer i forhold til barnets alder.

Langvarig brug (over 12 måneder) til børn og unge

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke blevet evalueret systematisk i kontrollerede studier. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Patienter i langvarig behandling (over 12 måneder) skal have omhyggelig og kontinuerlig monitorering i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær tilstand, vækst, appetit, udvikling af nye psykiatriske tilstande eller forværring af forudeksisterende psykiatriske tilstande.

De psykiatriske tilstande, der monitoreres for er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske og vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og udtalt perseveration.

Lægen, som vælger at anvende methylphenidat i lange perioder (over 12 måneder) til børn og unge med ADHD, bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Voksne

Methylphenidat er ikke beregnet til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes hos ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Børn under 6 år

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Kardiovaskulær status

Patienter, som er i betragtning til behandling med stimulerende lægemidler, skal have udført en detaljeret anamnese (herunder vurdering af familieanamnese i forhold til pludselig hjertedød eller uforklarlig død eller malign arytmi) samt en fysisk undersøgelse, for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere specialist-vurdering af hjertet. Patienter, som får symptomer såsom palpitationer, brystsmerter udløst af anstrengelse, uforklarlig besvimelse, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under behandling med methylphenidat, skal omgående have hjertet undersøgt af en specialist.

Analyser af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, som anvendte methylphenidat oftere oplever ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt, men muligheden for kliniske komplikationer kan, grundet de virkninger der blev observeret i data fra kliniske studier, ikke udelukkes. **Forsigtighed er nødvendig ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan kompromitteres ved stigning i blodtryk eller hjertefrekvens. Se pkt. 4.3** for tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret.

**Kardiovaskulær status skal monitoreres omhyggeligt. Blodtryk og puls skal anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned.**

Anvendelse af methylphenidat er kontraindiceret ved visse forudeksisterende kardiovaskulære sygdomme, **medmindre man har rådført sig med en specialist i pædiatriske hjertesygdomme (se pkt. 4.3).**

Pludselig død og forudeksisterende strukturelle misdannelser i hjertet eller andre alvorlige hjertesygdomme

Pludselig død er rapporteret i forbindelse med brugen af lægemidler som stimulerer centralnervesystemet i normale doser hos børn, nogle med strukturelle misdannelser eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om visse misdannelser i hjertet i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, anbefales stimulerende stoffer ikke til børn eller unge med kendte strukturelle misdannelser i hjertet, kardiomyopati, alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen eller andre alvorlige hjerteproblemer, som kan medføre øget sårbarhed over for sympatomimetiske virkninger af et stimulerende lægemiddel.

Misbrug og kardiovaskulære bivirkninger

Misbrug af centralstimulerende midler kan være forbundet med pludselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære sygdomme

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret. Patienter med yderligere risikofaktorer (såsom kardiovaskulær sygdom i anamnesen, samtidig behandling med lægemidler der øger blodtrykket) bør efter påbegyndt behandling med methylphenidat undersøges for neurologiske tegn og symptomer ved hver konsultation.

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden særegen reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er noget, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres, og initial indsættelse af symptomer kan være den første indikation på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, som i høj grad er baseret på mistanke, kan fordre hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, som udvikler nye neurologiske symptomer, som er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under behandling med methylphenidat. Disse symptomer kan omfatte alvorlig hovedpine, følelsesløshed, kraftesløshed, lammelser og svækkelse af koordination, syn, tale, sprog eller hukommelse.

Behandling med methylphenidat er ikke kontraindiceret hos patienter med hemiplegisk cerebral lammelse.

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Der bør ikke gives methylphenidat ved pludselig opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forudeksisterende psykiatriske symptomer, med mindre de gavnlige virkninger opvejer risici for patienten.

**Der bør monitoreres for udvikling eller forværring af psykiatriske sygdomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation; seponering af behandling kan være hensigtsmæssig.**

Forværring af forudeksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Administration af methylphenidat til psykotiske patienter kan forværre symptomer på adfærdsændringerne og tankeforstyrrelse.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos børn og unge uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser. Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer, bør en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være relevant.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. Patienter behandlet med methylphenidat bør monitoreres nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere, om der er behov for justering af behandlingen hos patienter, der oplever sådanne ændringer i adfærd, samt at det kan være nødvendigt at titrere dosis op eller ned. Seponering af behandlingen bør overvejes.

Selvmordstendens

Patienter, som får tanker om selvmord eller udviser selvmordsadfærd under behandlingen for ADHD, skal straks vurderes af lægen. Forværring af underliggende psykiatrisk sygdom samt årsagssammenhæng med behandlingen med methylphenidat, bør tages i betragtning. Behandling af den underliggende psykiatriske sygdom kan være nødvendig, og seponering af behandlingen med methylphenidat bør overvejes.

Tics

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske eller verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret. Familieanamnese skal vurderes og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos børn skal gå forud for brugen af methylphenidat. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. **Monitorering bør forekomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Angst, agitation eller anspændthed

Methylphenidat er associeret med forværring af forudeksisterende angst, agitation eller anspændthed. Klinisk evaluering for angst, agitation eller anspændthed bør gå forud for anvendelse af methylphenidat og patienterne bør **regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandling, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Typer af bipolar sygdom

Der bør udvises særlig forsigtighed ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med komorbid bipolar sygdom (inklusive ubehandlet Type I bipolar sindslidelse eller andre former for bipolare sygdomme). Dette skyldes bekymring for fremskyndelse af blandet/manisk episode hos sådanne patienter. Før behandlingen med methylphenidat initieres, skal patienter med komorbide depressive symptomer gennemgå adækvat screening, for at bestemme om de er i risikogruppen for bipolar sygdom. En sådan screening skal omfatte en indgående psykiatrisk anamnese for selvmord, bipolar sygdom og depression. **Tæt vedvarende monitorering hos disse patienter er essentiel (se ovenfor "Psykiatriske sygdomme" og pkt. 4.2). Patienter bør monitoreres for symptomer ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned og ved hver konsultation.**

Vækst

Der er rapporteret om moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning ved langvarig anvendelse af methylphenidat hos børn.

Virkningen af methylphenidat på endelig højde og vægt er i øjeblikket ukendt og bliver undersøgt.

**Væksten bør monitoreres under behandling med methylphenidat: højde, vægt og appetit skal kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve.** Det kan være nødvendigt, at afbryde behandlingen midlertidigt hos patienter, som ikke vokser eller tager på i vægt som forventet.

Anfald

Methylphenidat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Methylphenidat kan sænke krampetærsklen hos patienter med anfald i anamnesen samt hos patienter med tidligere anormale EEG-værdier uden anfald og i sjældne tilfælde uden anfald og anormale EEG-værdier i anamnesen. Methylphenidat bør seponeres hvis antallet af anfald stiger eller ved forekomst af nye anfald.

Priapisme

Der er rapporteret om langvarige og smertefulde erektioner ved brug af methylphenidat-produkter, navnlig i forbindelse med en ændring i methylphenidat-behandlingsregimet.

Patienter, der får unormalt vedholdende eller hyppige og smertefulde erektioner, skal søge læge med det samme.

Misbrug, forkert brug og diversion

Patienter bør nøje monitoreres for risiko for brug til fornøjelse, forkert brug eller misbrug af methylphenidat.

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt stof- eller alkoholafhængighed, da der er potentiale for misbrug, forkert brug eller brug til fornøjelse.

Kronisk misbrug af methylphenidat kan medføre udtalt tolerance og psykisk afhængighed med varierende grad af anormal adfærd. Der kan forekomme regulære psykotiske episoder, især i forbindelse med parenteralt misbrug.

Patientens alder, tilstedeværelse af risikofaktorer for narkotika/lægemiddel misbrug (såsom samtidig oppositions- eller trodsforstyrrelser og bipolar sygdom), tidligere eller nuværende stofmisbrug, bør medtænkes, når behandlingsforløbet for ADHD afgøres. Der bør udvises forsigtighed hos emotionelt ustabile patienter, såsom patienter med stof- eller alkoholafhængighed i anamnesen, da disse patienter kan øge doseringen på eget initiativ.

Methylphenidat eller andre stimulerende midler kan være uegnede til behandling af patienter, som er i højrisikogruppen for at udvikle stofmisbrug.

**Seponering**

Der kræves omhyggelig overvågning ved seponering, da dette både kan afsløre depression såvel som kronisk hyperaktivitet. Nogle patienter har brug for en langvarig opfølgning.

Der kræves omhyggelig kontrol under seponering ved misbrug, da der kan opstå alvorlig depression.

Træthed

Methylphenidat skal ikke anvende til forebyggelse eller behandling af normale træthedstilstande.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

Valg af methylphenidatformulering

Valget af methylphenidatformulering skal foretages af den behandlende specialist på individuel basis og afhænge af den forventede varighed af virkningen.

Lægemiddelscreening

Dette produkt indeholder methylphenidat, hvilket kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunoassay-screenings-test.

Nyre- eller leverinsufficiens

Der er ingen erfaring med anvendelse af methylphenidat hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

Hæmatologiske virkninger

Sikkerheden ved langvarig behandling med methylphenidat er ikke fuldstændig kendt. I tilfælde af leukopeni, trombocytopeni, anæmi eller andre forandringer, inklusive tegn på alvorlige nyre- eller leversygdomme, bør seponering af behandlingen overvejes.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetisk interaktion

Det vides ikke, hvordan methylphenidat påvirker plasmakoncentrationerne af lægemidler, som administreres samtidig. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration af methylphenidat og andre lægemidler, især lægemidler med et smalt terapeutisk vindue.

Methylphenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad af cytochrom P450. Produkter, der inducerer eller hæmmer cytochrom P450, forventes ikke at have nogen relevant indflydelse på methylphenidats farmakokinetik. Omvendt hæmmer d- og l-enantiomerene af methylphenidat ikke cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Indberetninger viser dog, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af coumarine antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoninoptagelseshæmmere). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og kontrollere plasmakoncentrationer (eller for coumarin, koagulationstider) ved opstart eller ophør foretaget samtidig med methylphenidat.

Farmakodynamiske interaktioner

*Antihypertensive lægemidler*

Methylphenidat kan nedsætte virkningen af lægemidler, som anvendes til behandling af hypertension.

*Lægemidler, der øger blodtrykket*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som bliver behandlet med methylphenidat og andre lægemidler, der også kan øge blodtrykket (se også afsnit om cerebrovaskulære lidelser i pkt. 4.4).

På grund af risikoen for hypertensive kriser er methylphenidat kontraindiceret til patienter i behandling (løbende eller inden for de sidste 2 uger) med ikke-selektive, irreversible MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

*Alkohol*

Alkohol kan forværre CNS-bivirkningerne af psykofarmaka, herunder methylphenidat. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen.

*Halogenerende anæstetika*

Der er risiko for pludselig blodtryksstigning under operation. Hvis operationen er planlagt, skal methylphenidat ikke anvendes på operationsdagen.

*Centralt virkende alfa-2-agonister (f.eks. clonidin)*

Alvorlige bivirkninger, herunder pludselig død, har været indberettet ved samtidig anvendelse af clonidin. Sikkerheden ved anvendelsen af methylphenidat sammen med clonidin og andre centralt virkende alfa-2-agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

*Dopaminerge lægemidler*

Der bør udvises forsigtighed, når methylphenidat administreres samtidig med dopaminerge lægemidler, inklusive antipsykotika. Da methylphenidat i overvejende grad virker ved at øge ekstracellulære dopaminniveauer, kan methylphenidat forbindes med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres samtidigt med direkte eller indirekte dopaminagoinster (herunder DOPA og tricyliske antidepressiva), eller med dopaminantagonister, inklusive antipsykotica.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et kohortestudie af i alt ca. 3400 graviditeter eksponeret i første trimester tyder ikke på en øget risiko for fødselsdefekter overordnet set. Der var en lille stigning i forekomsten af hjertemisdannelser (puljet justeret relativ risiko, 1,3; 95 % CI, 1,0-1,6) svarende til 3 yderligere spædbørn født med kongenitte hjertemisdannelser for hver 1000 kvinder, der modtog methylphenidat i løbet af graviditetens første trimester, sammenlignet med ikke-eksponerede graviditeter.

Tilfælde af neonatal kardiorespiratorisk toksicitet, især takykardi og respiratorisk lidelse hos fostret, er rapporteret ved spontan rapportering.

Dyrestudier har kun påvist reproduktionstoksicitet ved toksiske doser hos moderen (se pkt. 5.3).

Methylphenidat frarådes under graviditet, med mindre der tages en klinisk beslutning om, at udskydelse af behandlingen kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Amning

Der er fundet methylphenidat i brystmælken hos kvinder, som blev behandlet med methylphenidat.

Der foreligger én rapport omhandlende et spædbarn, som fik et uspecificeret vægttab under eksponeringsperioden. Spædbarnet kom sig og tog på i vægt, efter moderen seponerede behandlingen med methylphenidat. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med methylphenidat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkommodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan påvirke i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger og tilrådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

 Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger med Equasym Depot, som blev observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring, samt bivirkninger, som er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochlorid-formuleringer. Hvis bivirkningerne med Equasym Depot og frekvenserne med andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt.

*Vurderet hyppighed*: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse/Frekvens** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Almindelig: | Nasofaryngitis |
| **Blod og lymfesystem** |
| Meget sjælden: | Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura |
| Ikke kendt: | Pancytopeni |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig: | Overfølsomhedsreaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus, udslæt og eruptioner |
| **Metabolisme og ernæring\*** |
| Almindelig: | Anoreksi, nedsat appetit, moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn\* |
| **Psykiske forstyrrelser\*** |
| Meget almindelig: | Søvnløshed, nervøsitet |
| Almindelig: | Anoreksi, affektlabilitet aggression\*, agitation\*, angst\*, depression\*, irritabilitet, unormal opførsel, tænderskæren\*\*  |
| Ikke almindelig: | Psykotiske sygdomme\*, hallucinationer\*, (auditive, visuelle, taktile), vrede, selvmordsforestillinger\*, ændret humør, humørsvingninger, rastløshed, grådlabilitet, tics\*, forværring af forudeksisterende tics ved Tourettes syndrom\*, hypervigilitet, søvnforstyrrelser |
| Sjælden: | Mani\*, desorientering, libido forstyrrelser |
| Meget sjælden: | Selvmordsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)\*, forbigående nedtrykthed\*, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokusering |
| Ikke kendt: | Vrangforestillinger\*, tankeforstyrrelser\*, konfus tilstand, afhængighed, sygelig taletrang |
| Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse. |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig: | Hovedpine |
| Almindelig: | Svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens |
| Ikke almindelig: | Sedation, tremor  |
| Meget sjælden: | Kramper, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så methylphenidats rolle er ikke kendt) |
| Ikke kendt: | Cerebrovaskulære sygdomme\* (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovaskulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal kramper\*, migræne, stammen |
| **Øjne** |
| Ikke almindelig: | Diplopi, sløret syn |
| Sjælden: | Akkomodationsbesvær, mydriasis, synsforstyrrelse |
| **Hjerte\*** |
| Almindelig: | Arytmier, takykardi palpitationer |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter |
| Sjælden: | Angina pectoris |
| Meget sjælden: | Hjertestop, myokardieinfarkt |
| Ikke kendt: | Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler |
| **Vaskulære sygdomme\*** |
| Almindelig: | Hypertension |
| Meget sjælden: | Cerebral arteritis og/eller okklusion, perifer kulde, Raynauds fænomen |
| Ikke kendt: | Hæmatom |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig: | Hoste, faryngolaryngealesmerter |
| Ikke almindelig: | Dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig: | Abdominalsmerter, diarré, kvalme, mavegener og opkastning, mundtørhed |
| Ikke almindelig: | Forstoppelse |
| Ikke kendt: | Epistaxis |
| **Lever og galdeveje** |
| Ikke almindelig: | Stigning i leverenzymer |
| Meget sjælden: | Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig: | Alopeci, pruritus, udslæt, urticaria |
| Ikke almindelig: | Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande |
| Sjælden: | Hyperhidrose, makuløst udslæt, erytem |
| Meget sjælden: | Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelinduceret udslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig: | Artralgi |
| Ikke almindelig: | Myalgi, muskeltrækninger |
| Meget sjælden: | Muskelkramper |
| Ikke kendt: | Trismus\*\* |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke almindelig: | Hæmaturi |
| Ikke kendt: | Inkontinens |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Meget sjælden: | Gynækomasti |
| Ikke kendt: | Priapisme, øget antal og længerevarende erektioner\*, erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn\* |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, træthed  |
| Meget sjælden: | Pludselig hjertedød\* |
| Ikke kendt: | Brystgener, hyperpyreksi |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig: | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis en stigning)\*, vægttab\* |
| Ikke almindelig: | Hjertemislyd\*, forhøjet leverenzym  |
| Meget sjælden: | Forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod, reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal |

\* Se pkt. 4.4

\*\* Baseret på den hyppighed, der er beregnet i ADHD-studier med voksne (der er ikke rapporteret nogen tilfælde i pædiatriske studier).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der bør tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat i methylphenidat, når patienter med overdosis behandles.

Tegn og symptomer

Akut overdosering, hovedsageligt på grund af overstimulering af det centrale og sympatiske nervesystem, kan resultere i opkastning, agitation, tremor, hyperrefleksi, muskeltrækninger, kramper (eventuelt efterfulgt af koma), eufori, konfusion, hallucinationer, delirium, psykose, svedtendens, rødmen, hovedpine, hyperpyreksi, takykardi, palpitationer, hjertearytmier, hypertension, mydriasis og tørhed af slimhinder.

Behandling

Der er ingen specifik antidot ved overdosering med methylphenidat.

Behandlingen består af nødvendige understøttende tiltag.

Patienten skal beskyttes mod at gøre skade på sig selv og mod eksterne stimuli, der vil forstærke den overstimulering, som allerede er til stede. Hvis tegn og symptomer ikke er for alvorlige og patienten er ved bevidsthed, kan maven tømmes ved at fremprovokere opkastning eller ved ventrikelskylning. Før der foretages ventrikelskylning, skal agitation og eventuelle anfald kontrolleres, og luftvejen beskyttes. Andre tiltag til afgiftning af tarmsystemet omfatter administration af aktivt kul og et afføringsmiddel. I tilfælde af alvorlig forgiftning skal der indgives en nøjagtig titreret dosis af korttidsvirkende benzodiazepin før ventrikelskylningen.

Der skal sørges for intensiv pleje for at opretholde tilstrækkelig cirkulation og respiration.

Ekstern afkøling kan være nødvendigt i tilfælde af hyperpyreksi.

Effekten af peritonealdialyse eller ekstrakorporal hæmodialyse ved overdosering af methylphenidat er ikke fastslået.

**4.10 Udlevering**

A §4 – kopieringspligtigt.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptica, psykostimulantia samt midler anvendt til ADHD og nootropica, centralt virkende sympatometica, ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Equasym Depot er mildt CNS stimulerende med mere udtalt effekt på mental end motorisk aktivitet. Virkningsmekanismen hos mennesker er ikke fuldstændigt klarlagt, men man mener effekten skyldes cortical stimulation og muligvis stimulering af det retikulære aktivitetssystem.

I en pivotal undersøgelse modtog 318 personer i alderen 6-12 år ud af 327 randomiserede mindst en dosis af det undersøgte lægemiddel. Tællinger for IOWA Conner’s bedømmelser, hvor den primære effekt bedømt af lærere i løbet af skoledagen, viste følgende resultater på per protokol populationen (279 patienter behandlet i 21 dage):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo****(N=39)a** | **Hurtigvirkende methylphenidat****(N=120)b** | **Equasym Depot****(N=120)** |
| Baseline middelværdi område (SD) | 6,0 (3,64) | 6,1 (3,74) | 5,8 (3,59) |
| Dag 21/Tilbagetrækning |  |  |  |
| LS middelværdiområde (SE) | 7,7 (0,50) | 4,3 (0,29) | 4,5 (0,29) |
| 95% CI | 6,69, 8,66 | 3,71, 4,84 | 3,98, 5,10 |
| Forskel fra placebo | - | -3,4 | -3,1 |
| 95% CI for forskellen | - | -4,53,-2,26 | -4,26,-2,00 |
| P-værdic | - | <0,001 | <0,001 |
| Forskel fra MIR | - | - | -0,3 |
| 97,5% lavere CI bundet for forskellen | - | - | -1,06 |
| a N=38 Dag 7; b N=118 Dag 7; c Behandlingsgrupper er blevet sammenlignet ved brug af ANCOVA, med effekt for behandling og baseline som covarianter. |

I modsætning til disse resultater opnået for den primære effekt, blev forskelle observeret mellem Equasym Depot og hurtigvirkende methylphenidat grupperne ved Forældres IOWA Conner’s bedømmelsesskala for den sekundære effekt. Dette var baseret på en vurdering senere på aftenen som antyder at der tabes effekt af Equasym Depot sent på dagen i forhold til hurtigvirkende methylphenidat givet 2 gange daglig. Se også pkt. 5.2 og pkt. 4.2.

Den mekanisme hvormed Equasym Depot udøver sin mentale og adfærdsmæssige virkning hos børn, er ikke fuldstændigt klarlagt, og det er heller ikke kendt hvordan disse virkninger er relateret til centralnervesystemet. Det menes at blokere noradrenalins og dopamins genoptagelse (re-uptake) i de præ-synaptiske neuroner og øge frigivelsen af monoaminer i det ekstraneuronale rum. Equasym Depot er en racemisk blanding af *d-* og *l-threo-*enantiomerer af methylphenidat. *d-*enantiomeren er mere farmakologisk aktiv end *l-*enantiomeren.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Equasym Depot har en plasmaprofil, der viser to faser i frigivelsen af det aktive stof, først en skarp opadgående kurve som er lig den for en hurtigvirkende methylphenidat tablet og en ny stigning ca. 3 timer senere efterfulgt af en gradvis nedgang.

Maksimal plasmakoncentration på ca. 40 nmol/liter (11 ng/ml) opnås ca. 1-2 timer efter administration af 0,30 mg/kg. De maksimale plasmakoncentrationer varierer imidlertid betydeligt fra patient til patient.

Koncentrationsintervallet ved 1,5 time var 3,2-13,3 ng/ml med et gennemsnit på 7,7 ng/ml. Den anden fase af frigivelsen resulterede i et andet koncentrationsmaksimum hos de fleste patienter 4,5 timer efter indtagelse af dosis, med et koncentrationsinterval mellem 4,9-15,5 ng/ml med gennemsnit på 8,2 ng/ml. Indgivelse af en formulering med forlænget frigivelse til morgenmaden i stedet for 2 tabletter med en formulering med øjeblikkelig frigivelse (til morgenmad og frokost) kan reducere faldet i koncentrationen af methylphenidat før frokost og nedsætte maksimalkoncentrationen af methylphenidat efter frokost, hvilket kan resultere i at plasmakoncentrationen er lavere ved udgangen af skoledagen. Kliniske data indikerer at forskellen i de farmakokinetiske profiler kan resultere i et forskelligt opførselsmønster og i forskellig symptomkontrol hos nogle patienter sammenlignet med konventionel behandling med hurtigvirkende methylphenidat. Især kan reduktion af symptomkontrol forekomme sent på eftermiddagen og tidligt på aftenen (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning, når deres individuelle behov vurderes.

Arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) samt den maksimale plasma­koncentration er proportionelle med den indgivne dosis.

Virkning af føde

Indtagelse af fødevarer med et højt indhold af fedt forsinker absorptionen (Tmax) med ca. 1 time og forøger den maksimale koncentration (Cmax) med ca. 30 % og den absorberede mængde (AUC) med ca. 17 %.

Drysset administration

Cmax, Tmax og AUC for det dryssede indhold af Equasym Depot kapsler er lig (bioækvivalent) med indholdet af den hele kapsel. Equasym Depot kan derfor administreres enten som en hel kapsel, eller kapslen kan åbnes, og dens indhold sluges, uden at tygges, eller indtages straks efter at være drysset på æblemos eller lignende blød føde.

Alder

Equasym Depots farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 7 år.

Biotilgængelighed, systemisk

På grund af udtalt *first-pass* metabolisme er den systemiske biotilgængelighed ca. 30 % (11-51 %) af den indgivne dosis.

Distribution

Methylphenidat og dets metabolitter er i blod fordelt mellem plasma (57 %) og erythrocytter (43 %). Bindingen til plasmaproteiner er lav (10-33 %) for methylphenidat og dets metabolitter. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er beregnet til 13,1 liter/kg.

Elimination

Methylphenidat udskilles fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 2 timer, og beregnet gennemsnitlig systemisk clearance er 10 liter/time/kg.

I løbet af 48-96 timer udskilles 78-97 % af den indgivne dosis via urinen og 1-3 % via fæces i form af metabolitter.

Størstedelen af dosis udskilles via urinen som 2-phenyl-2-piperidin eddikesyre (PPAA, 60 - 86 %).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

I livstidsstudier af karcinogenicitet i rotter og mus, sås øget forekomst af maligne levertumorer hos hanmus. Betydningen af dette resultat for mennesker er ukendt.

Methylphenidat påvirker ikke reproduktionsevnen eller fertilitet i lave kliniske doser.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke som værende teratogen i rotter og kaniner. Føtal toksicitet (f.eks. totalt tab af kuld) og maternel toksicitet blev observeret i rotter ved maternelt toksiske doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Kapselindhold**

Sukkerkugler

Saccharose

Majsstivelse

Povidon K29 til K32

Opadry clear YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400 og macrogol 8000)

Ethylcellulose, vandig suspension

Dibutylsebacat

**Kapselskal**

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132), gul jernoxid (E172) (kun Equasym Depot 10 mg-kapsler)

Indigocarmin (E132) (kun Equasym Depot 20 mg-kapsler)

**Hvidt blæk**

Shellac

Propylenglycol

Natriumhydroxid

Povidon K16

Titandioxid (E171)

**Sort blæk**

Shellac glasur 45 % (20 % esterificeret) i etanol

Propylenglycol

Ammoniumhydroxid 28 %

Jernoxid sort (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Epione Medicine ApS

Kanalholmen 14L

2650 Hvidovre

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 10 mg: 73697

20 mg: 73696

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 11. juni 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -