

16. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidat "Orion", depottabletter**

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

31464

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methylphenidat "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

18 mg

Hver depottablet indeholder 18 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 4 mg lactosemonohydrat.

27 mg

Hver depottablet indeholder 27 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 3 mg lactosemonohydrat.

36 mg

Hver depottablet indeholder 36 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 7 mg lactosemonohydrat.

54 mg

Hver depottablet indeholder 54 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 7 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

18 mg

Runde, bikonvekse, gule, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 8,5 mm, med et hul på den ene side af tabletten.

27 mg

Runde, bikonvekse, grå, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 8,5 mm, med et hul på den ene side af tabletten.

36 mg

Runde, bikonvekse, hvide, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 10 mm, med et hul på den ene side af tabletten.

54 mg

Runde, bikonvekse, pink, filmovertrukne tabletter med en diameter på cirka 10 mm, med et hul på den ene side af tabletten.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)

Methylphenidat "Orion" anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD til børn i alderen 6 år og derover og voksne, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige.

**Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge med speciale i behandling af ADHD, f.eks. en børnelæge, en børne- og ungepsykiater eller en voksenpsykiater.**

Særlige diagnostiske overvejelser vedrørende ADHD hos børn

Diagnosticering skal foretages i overensstemmelse med de aktuelle DSM-kriterier eller ICD-retningslinjer og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten. En bekræftelse fra tredje part er ønskværdigt, og 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 og 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.

Særlige diagnostiske overvejelser vedrørende ADHD hos voksne

Diagnosticering skal foretages i overensstemmelse med de aktuelle DSM-kriterier eller ICD-retningslinjer og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt og kan ikke diagnosticeres på baggrund af en enkelt diagnostisk test. Symptommønsteret for voksne med ADHD er karakteriseret ved rastløshed, utålmodighed og uopmærksomhed. Symptomer som f.eks. hyperaktivitet synes at mindskes med stigende alder, muligvis grundet tilvænning, nervesystemets udvikling og selvmedicinering. Opmærksomhedssymptomer er mere fremtrædende og har en større indflydelse på voksne med ADHD. Diagnosering af voksne bør inkludere et struktureret patientinterview for at bestemme nuværende symptomer. Allerede eksisterende ADHD i barndommen er en forudsætning og må bestemmes retrospektivt (hvis tilgængeligt, ud fra patientjournaler ellers ved egnede og strukturerede redskaber/interviews). En bekræftelse fra tredjepart er ønskværdigt, og behandling bør ikke opstartes, hvis bekræftelse af symptomer på ADHD i barndommen er usikker. Diagnosen bør ikke baseres udelukkende på tilstedeværelsen af et eller flere symptomer. Beslutningen om at bruge stimulerende lægemidler til voksne skal baseres på en meget grundig vurdering og diagnosen bør inkludere moderat til svær funktionspåvirkning i mindst 2 sammenhænge (f.eks. social, akademisk, og/eller erhvervsmæssig fungerende), som påvirker flere aspekter af den enkeltes liv.

**4.2 Dosering og administration**

**Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge med speciale i behandling af ADHD, f.eks. en børnelæge, en børne- og ungepsykiater eller en voksenpsykiater.**

Screening før behandling

Hos voksne, som ikke tidligere har fået methylphenidat, og hvis det er påkrævet iht. national praksis, bør en kardiolog konsulteres forud for initieringen af behandlingen med henblik på at sikre fravær af kardiovaskulære kontraindikationer.

Før methylphenidat ordineres, er det nødvendigt at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjertefrekvens. En detaljeret anamnese skal dokumentere samtidig medicinering, tidligere og nuværende komorbide medicinske og 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 hos børn skal kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve.
* Vægt hos voksne skal registreres regelmæssigt.
* 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 ikke-terapeutisk brug, forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Dosistitrering

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved begyndelse af behandlingen med Methylphenidat "Orion". Dosistitrering bør startes ved den laveste mulige dosis. En doseringsstyrke på 27 mg er tilgængelig for dem, der ønsker at ordinere doseringer på mellem 18 mg og 36 mg.

Andre styrker af dette lægemiddel og andre methylphenidatholdige produkter kan være tilgængelige.

Dosis kan justeres i trin på 18 mg. Generelt kan dosisjusteringer fortsætte med intervaller på omkring en uge.

Den maksimale daglige dosering af Methylphenidat "Orion" er 54 mg til børn.

Den maksimale daglige dosering af Methylphenidat "Orion" er 72 mg til voksne

Dosering

*Børn, der ikke tidligere har fået methylphenidat*

Methylphenidat "Orion" er ikke indiceret til alle børn med ADHD-syndrom. Lavere doser af korttidsvirkende methylphenidatformuleringer kan anses for at være tilstrækkeligt til behandling af børn, der ikke tidligere har fået methylphenidat. Forsigtig dosistitrering foretaget af den ansvarshavende læge er nødvendig for at undgå unødvendigt høje doser af methylphenidat. Den anbefalede startdosis af Methylphenidat "Orion" til børn, der ikke aktuelt tager methylphenidat, eller til børn, der tager andre stimulerende midler end methylphenidat, er 18 mg en gang daglig.

*Voksne, der ikke tidligere har fået methylphenidat*

Behandling med methylphenidat er ikke nødvendigvis indiceret til alle voksne med ADHD-syndrom. Det kan være tilstrækkeligt at behandle voksne, som ikke tidligere har fået methylphenidat, med lavere doser af korttidsvirkende methylphenidatformuleringer. Den behandlende læge skal udføre omhyggelig dosistitrering for at undgå unødigt høje doser af methylphenidat. Den anbefalede startdosis af Methylphenidat ”Orion” til voksne, som ikke allerede tager methylphenidat, og til voksne, som tager andre stimulerende lægemidler end methylphenidat, er 18 mg en gang dagligt.

*Patienter, der allerede tager methylphenidat*

Den anbefalede dosis af Methylphenidat "Orion" til patienter, der allerede tager methylphenidat tre gange daglig i doser på 15-60 mg/dag fremgår af tabel 1. Dosisanbefalingerne er baseret på aktuelt dosisregime og klinisk bedømmelse.

**Tabel 1.**

Anbefalet dosiskonvertering fra andre methylphenidathydrochloridregimer, hvor muligt, til Methylphenidat "Orion"

|  |  |
| --- | --- |
| **Tidligere daglig dosis af methylphenidathydrochlorid** | **Anbefalet dosis af Methylphenidat "Orion"** |
| 5 mg methylphenidat tre gange daglig | 18 mg én gang daglig |
| 10 mg methylphenidat tre gange daglig | 36 mg én gang daglig |
| 15 mg methylphenidat tre gange daglig | 54 mg én gang daglig |
| 20 mg methylphenidat tre gange daglig | 72 mg én gang daglig |

Hvis der ikke observeres forbedring efter passende dosisjustering i løbet af en måned, skal lægemidlet seponeres.

*Langvarig brug (over 12 måneder)*

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede forsøg. Varigheden af behandling med methylphenidat bør ikke, og behøver ikke, være ubegrænset. Hos børn og unge seponeres behandlingen med methylphenidat sædvanligvis under eller efter puberteten. Lægen, som vælger at anvende methylphenidat i lange perioder (over 12 måneder) til patienter 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 patientens tilstand (for børn, 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, skal behandlingen med lægemidlet ophøre. Hvis symptomerne forværres paradoksalt, eller andre uønskede hændelser opstår, skal dosis reduceres, eller lægemidlet skal om nødvendigt seponeres.

Særlige populationer

*Ældre*

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt. Methylphenidat er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år.

*Nedsat leverfunktion*

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Børn under 6 år*

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

Administration

Methylphenidat "Orion" er til oral anvendelse én gang dagligt om morgenen.

Methylphenidat "Orion" kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Methylphenidat "Orion"-tabletten må ikke deles, da tablettens lagdelte struktur skal sikre en forlænget udløsning (se pkt. 5.2). Methylphenidat "Orion" skal derfor sluges hel med væske og må ikke tygges, deles eller knuses (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* 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 hypertensiv krise (se pkt. 4.5)
* Hyperthyreoidisme eller thyreotoksikose
* Diagnosticeret alvorlig depression eller anamnese med alvorlig depression, anorexia nervosa/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, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopatier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearytmier og kanalopatier (sygdomme, som skyldes dysfunktion af ionkanaler).
* Forudeksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormiteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle patienter med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af patientens symptomer. Når man overvejer behandling af børn, skal vurderingen af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer relateres til barnets alder (6‑18 år).

Langvarig brug (over 12 måneder)

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede forsøg. Varigheden af behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Hos børn og unge seponeres behandlingen med methylphenidat 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 (børn), vægt, appetit, udvikling af nye psykiatriske lidelser eller forværring af forudeksisterende psykiatriske lidelser. De psykiatriske lidelser, der monitoreres for, er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske eller 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), 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 patientens tilstand (for børn, helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt. Methylphenidat er blevet ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

Børn under 6 år

Methylphenidat "Orion" 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 undersøgelse af hjertet af en specialist. 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 forsøg 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 kontrolgrupperne. Forhøjede værdier af diastolisk og systolisk blodtryk er også observeret i data fra kliniske studier hos voksne patienter med ADHD. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt. Muligheden for kliniske komplikationer kan ikke udelukkes grundet de virkninger, der blev observeret i data fra kliniske forsøg – især hvis behandlingen af barnet/den unge fortsætter ind i voksenalderen. **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 kontrolleres og anføres på en percentil-kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned. Behandling med methylphenidat skal seponeres hos patienter med gentagne målinger af takykardi, arytmi eller øget systolisk blodtryk ( > 95. percentil), og man skal overveje henvisning til en kardiolog.**

Anvendelse af methylphenidat er kontraindiceret ved visse forudeksisterende kardiovaskulære sygdomme, **medmindre man har rådført sig med en specialist i 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 patienter, nogle med strukturelle misdannelser i hjertet eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om visse alvorlige hjerteproblemer i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, frarådes stimulerende midler til patienter 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.

Voksne

Hos voksne, som indtager stimulerende lægemidler i sædvanlige doser for ADHD, er der rapporteret tilfælde af pludselig død, slagtilfælde og myokardieinfarkt. Selvom de stimulerende lægemidlers rolle hos disse voksne er ukendt, har voksne større sandsynlighed end børn for at få alvorlige strukturelle hjerteanomalier, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeabnormiteter, koronararteriesygdom eller andre alvorlige hjerte problemer. Voksne med sådanne anomalier bør generelt ikke behandles med stimulerende lægemidler.

*Forkert brug og kardiovaskulære bivirkninger*

Forkert brug af stimulerende midler i centralnervesystemet 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 begrænset evidens for, 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 lidelser

Komorbiditet mellem psykiatriske lidelser og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Før behandling med methylphenidat initieres, skal patienten grundigt undersøges for eksisterende psykiatriske lidelser, og der skal indhentes en familieanamnese vedrørende forekomst af psykiatriske lidelser (se pkt. 4.2). Der bør ikke gives methylphenidat ved nyopståede psykiatriske symptomer eller forværring af forudeksisterende psykiatriske lidelser, medmindre de gavnlige virkninger opvejer risici for patienten.

**Der bør monitoreres for udvikling eller forværring af psykiatriske lidelser 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 adfærdsændringer og tankeforstyrrelse.

*Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer*

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos patienter uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser (se pkt. 4.8). 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. Aggression er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). 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, og være opmærksom på, at der kan være behov for op- eller nedtitrering af dosis. Afbrydelse af behandlingen kan overvejes.

*Selvmordstendens*

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

*Tics*

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske og verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Familieanamnese skal vurderes, og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom 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*

Angst, agitation og anspændthed er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). Methylphenidat er også associeret med forværring af allerede eksisterende angst, agitation eller anspændthed. Angst har medført seponering af methylphenidat hos nogle patienter. 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 lidelse eller andre former for bipolare lidelser). 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 lidelse. En sådan screening skal omfatte en indgående psykiatrisk anamnese, herunder familieanamnese med selvmord, bipolar lidelse og depression. **Tæt vedvarende monitorering hos disse patienter er essentiel (se "Psykiatriske lidelser" og pkt. 4.2 ovenfor). Patienterne 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. Der er rapporteret om vægttab hos voksne i behandling med methylphenidat (se pkt. 4.8).

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

**Væksten skal 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. Hos voksne bør vægten monitoreres regelmæssigt.

Anfald

Methylphenidat skal anvendes med forsigtighed til 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 hos patienter uden anfald og uden anormale EEG-værdier i anamnesen. Methylphenidat bør seponeres, hvis antallet af anfald stiger eller ved forekomst af nye anfald.

Priapisme

Der er rapporteret om vedvarende og smertefulde erektioner ved brug af præparater, der indeholder methylphenidat, navnlig i forbindelse med ændringer i behandlingsregimet for methylphenidat. Patienterne skal søge lægehjælp øjeblikkeligt, hvis de får unormalt vedvarende eller hyppige og smertefulde erektioner.

Brug med serotonerge lægemidler

Der er rapporteret om serotoninsyndrom efter samtidig administration af methylphenidat og serotonerge lægemidler. Hvis der er behov for samtidig anvendelse af methylphenidat og et serotonergt lægemiddel, er det vigtigt hurtigt at kunne genkende symptomerne på serotoninsyndrom. Disse symptomer kan omfatte ændringer i sindstilstand (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære abnormiteter (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordinationsevne, stivhed) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Methylphenidat skal seponeres hurtigst muligt, hvis der er mistanke om serotoninsyndrom.

Misbrug, forkert brug og diversion

Patienterne skal nøje overvåges for risikoen for brug til ulovligt formål, , forkert brug og 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 tilulovligt formål.

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, tilstedeværelsen af risikofaktorer for stofmisbrug (såsom samtidig oppositionel adfærdsforstyrrelse eller adfærdslidelse og bipolar sygdom), tidligere eller nuværende stofmisbrug bør alle 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 visse patienter, som er i højrisikogruppen for at udvikle stofmisbrug, og behandling med ikke-stimulerende midler skal overvejes.

Seponering

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

Der kræves omhyggelig kontrol ved seponering i forbindelse med misbrug, da der kan opstå alvorlig depression.

Træthed

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Valg af methylpenidatformulering

Valget af formulering af et produkt, der indeholder methylphenidat, skal foretages af den behandlende specialist på individuel basis og afhænger af den forventede varighed af virkningen.

Lægemiddelscreening

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

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 (se pkt. 4.8).

Potentiale for gastrointestinal obstruktion

Da Methylphenidat "Orion"-tabletten er ikke-deformerbar og ikke ændrer form i væsentlig grad i mave-tarmkanalen, bør den normalt ikke administreres til patienter med forudeksisterende alvorlig forsnævring i mave-tarm-kanalen (patologisk eller iatrogen) eller til patienter med dysfagi eller med signifikant besvær med at synke tabletter. Der har været sjældne indberetninger om obstruktive symptomer hos patienter med kendte strikturer i forbindelse med indtagelse af stoffer i ikke-deformerbare depotformuleringer.

Grundet tablettens depotdesign bør Methylphenidat "Orion" kun anvendes til patienter, som er i stand til at synke tabletten hel. Patienterne skal informeres om, at Methylphenidat "Orion" skal synkes hel sammen med væske. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses. Medicinen er indeholdt i en ikke-absorberende skal, som er designet til at frigive medicinen ved en kontrolleret hastighed. Tabletskallen elimineres fra kroppen; patienter bør ikke blive bekymrede, hvis de lejlighedsvis observerer, at der er noget i deres afføring, der ligner en tablet.

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

Farmakokinetiske interaktioner

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-enantiomererne 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 coumarin-antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoninoptagelseshæmmere). Ved påbegyndelse eller ophør af behandling med methylphenidat kan det være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler, der allerede tages, og kontrollere plasmakoncentrationer (eller for coumarin, koagulationstider).

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 kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilstande i pkt. 4.4).

På grund af risikoen for hypertensive kriser er methylphenidat kontraindiceret til patienter i behandling (aktuel behandling 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. *In vitro*-data antyder, at alkoholkoncentrationer højere end 10 % vil øge den samlede frigivelse af methylphenidat fra depottabletter indeholdende methylphenidat. Den kliniske relevans af dette fund af methylphenidat-eksponering efter oral indtagelse af Methylphenidat Orion i kombination med alkohol er ikke kendt. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen.

*Serotonerge lægemidler*

Der er rapporteret om serotoninsyndrom efter samtidig administration af methylphenidat og serotonerge lægemidler. Hvis der er behov for samtidig anvendelse af methylphenidat og et serotonergt lægemiddel, er det vigtigt hurtigt at kunne genkende symptomerne på serotoninsyndrom (se pkt. 4.4). Methylphenidat skal seponeres hurtigst muligt, hvis der er mistanke om serotoninsyndrom.

*Halogenerede anæstetika*

Der er risiko for pludselig blodtryksstigning og øget hjertefrekvens under operation. Hvis der er planlagt en operation, skal methylphenidat ikke anvendes på operationsdagen.

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

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger, herunder pludselig død, ved samtidig administration af methylphenidat og clonidin. Sikkerheden ved lang tids anvendelse af methylphenidat sammen med clonidin eller 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 dopaminagonister (herunder DOPA og tricycliske antidepressiva) eller med dopaminantagonister, inklusive antipsykotika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et kohortestudie af i alt ca. 3.400 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 1.000 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.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet ved doser toksiske for moderen (se pkt. 5.3).

Methylphenidat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre der tages en klinisk beslutning om, at udskydelse af behandlingen kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Amning

Methylphenidat udskilles i human mælk. Koncentrationen af methylphenidat i human mælk er blevet undersøgt i brystmælksprøver fra fem mødre. Resultatet viste methylphenidatkoncentrationer i human mælk svarende til spædbørnsdoser på 0,16 % til 0,7 % af den vægtjusterede dosis hos moderen, og et mælk/maternel plasma-forhold på mellem 1,1 og 2,7.

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

Det skal besluttes, om amning eller behandling med methylphenidat skal ophøre, idet der tages højde for barnets fordele ved amning i forhold til kvindens fordele ved behandling.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om methylphenidats virkning på fertiliteten. Der er ikke observeret relevante virkninger i ikke-kliniske forsøg.

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

Mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger ved methylphenidat som depotformulering, som blev observeret under kliniske forsøg med børn, unge og voksne og efter markedsføring, samt bivirkninger, som er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochlorid-formuleringer. Hvis bivirkningerne ved methylphenidat som depotformulering og frekvenserne ved 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).

|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje#, sinuitis# |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  | Anæmi†, leukopeni†, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura | Pancytopeni |
| Immunsyste­met |  |  | Overfølsomheds­reaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus, udslæt og eruptioner |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring\* |  | Anoreksi, nedsat appetit†, moderat nedsat vægt- og højdeøgning ved langvarig anvendelse hos børn\* |  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser\* | Insomni, nervøsitet | Affektlabilitet, aggression\*, agitation\*, angst\*†, depression\*#, irritabilitet, unormal opførsel, humørsvingninger, tics\*, initial insomni#, nedsat stemningsleje#, nedsat libido#, anspændthed#, bruxismus ^, panikangst# | Psykotiske sygdomme\*, hallucination\* (auditiv, visuel eller taktil), vrede, selvmords­forestillinger\*, ændret humør, rastløshed†, grådlabilitet, forværring af forudeksisterende tics eller Tourettes syndrom\*, logorré, hypervigilitet, søvnforstyrrelser | Mani\*†, des­orientering, libido­forstyrrelse, konfus tilstand† | Selvmordsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)\*†, forbigående nedtrykthed\*, unormale tanker, apati†, repetitiv adfærd, overfokusering | Vrangforestil­linger\*†, tankeforstyr­relser\*, afhængighed. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med øjeblikkelig frigivelse. |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed, dyski­nesi, psykomotorisk hyperaktivitet, døsighed, paræstesi#, spændings­hovedpine# | Sedation, tremor†, letargi# |  | Krampe, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret, og i størstedelen af disse sager fik patienten også andre lægemidler, så methylphenidats rolle er ikke kendt) | Cerebrovasku­lære sygdomme\*† (herunder vasculitis, cerebral hæmoragi, cerebrovasku­lære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal-krampean­fald\*, migræne†, stammen |
| Øjne |  | Akkomodationsfor­styrrelser# | Sløret syn†, tørre øjne# | Akkomoda­tionsbesvær, synstab, diplopi |  | Mydriasis |
| Øre og labyrint |  | Vertigo# |  |  |  |  |
| Hjerte\* |  | Arytmier, takykardi, palpitationer | Brystsmerter | Angina pectoris | Hjertestop, myokardieinfarkt | Supraventriku­lær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler†, ekstrasystoler† |
| Vaskulære sygdomme\* |  | Hypertension | Hedeture# |  | Cerebral arteritis og/eller okklusion, perifer kulde†, Raynaud's fænomen |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste, orofaryngeale smerter | Dyspnø† |  |  | Epistaxis |
| Mave-tarm-kanalen |  | Smerter i øvre abdomen, diarré, kvalme†, abdominale gener, opkastning, mundtørhed†, dyspepsi# | Forstoppelse† |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjet alaninaminotrans­ferase# | Forhøjet leverenzym |  | Unormal leverfunktion, herunder akut leversvigt og hepatisk koma, forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod† |  |
| Hud og subkutane væv |  | Alopeci, pruritus, udslæt, urticaria, hyperhidrose† | Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande | Makuløst udslæt, erytem | Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelinduceret udslæt |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Artralgi, muskelstramnin­ger#, muskelspasmer# | Myalgi†, muskeltrækninger |  | Muskelkramper | Trismus^ |
| Nyrer og urinveje |  |  | Hæmaturi, pollakisuri |  |  | Inkontinens |
| Det reproduktive system og mammae |  | Erektil dysfunktion# |  | Gynækoma­sti |  | Priapisme\*, hyppigere erektion\*, vedvarende erektion\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn\*, træthed†, irritabilitet#, nervøsitet#, asteni#, tørst# | Smerter i thorax |  | Pludselig hjertedød\* | Brystgener†, hyperpyreksi |
| Undersøgelser |  | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis en stigning)\*, vægttab\* | Hjertemislyd\* |  | Reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal |  |

\* se pkt. 4.4

# hyppighed udledt af kliniske forsøg med voksne og ikke fra forsøgsdata for børn og unge. Kan dog også være relevant for børn og unge

† bivirkninger fra kliniske studier hos voksne, hvor der er rapporteret en højere frekvens end hos børn og unge

^ 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](https://linkmedicalresearch.sharepoint.com/sites/CRM/mp_sop/TASK-0026435%20_91735C03443EED119DB16045BD90515B/Finalised/www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ved behandling af patienter med overdosering skal der tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat fra formuleringer med langvarig virkning.

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, 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. Effekten af aktivt kul er ikke blevet fastlagt.

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: Psychoanaleptica, centralt virkende sympathomimetica, ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Methylphenidat-HCl er mildt CNS-stimulerende. Virkningsmekanismen ved ADHD kendes ikke. Methylphenidat menes at blokere genoptagelsen af noradrenalin og dopamin i det præsynaptiske neuron og øge frigivelsen af disse monoaminer i det ekstraneuronale område. Methylphenidat er en racemisk blanding bestående af d- og l-isomererne. D-isomeren er mere farmakologisk aktiv end l-isomeren.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Børn*

I de pivotale kliniske forsøg blev methylphenidat som depotformulering vurderet hos 321 pædiatriske patienter, der allerede var stabiliseret på methylphenidatformuleringer med øjeblikkelig frigivelse, og hos 95 pædiatriske patienter, der ikke tidligere var behandlet med methylphenidatformuleringer med øjeblikkelig frigivelse.

Kliniske forsøg hos pædiatriske patienter viste, at effekten af methylphenidat som depotformulering blev opretholdt indtil 12 timer efter dosering, når produktet blev taget en gang daglig om morgenen.

*Voksne*

Kortidsvirkning er påvist for depotformuleringer af methylphenidat i dosisområdet 18 til 72 mg/dag. 1.523 voksne med ADHD i alderen 18-65 år blev evalueret i fem dobbeltblindede, placebokontrollede studier af 5-13 ugers varighed. Methylphenidat som depotformuleringer blev undersøgt i 2 studier med faste doser og 3 studier med fleksible doser, hvor man anvendte DSM‑IV baserede redskaber til at evaluere sværhedsgraden af ADHD-symptomer hos voksne. I to studier med faste doser viste *Conner’s Adult ADHD Rating Scales* (CAARS) et fald i total score af ADHD‑symptomer, hvilket indikerer en forbedring af sværhedsgraden af ADHD‑symptomer fra *baseline* til dobbeltblindet endepunkt. I ét studie med fast dosis viste alle dosisniveauer af methylphenidat som depotformulering klinisk signifikant større symptomkontrol (p < 0,05 for alle dosisniveauer) sammenlignet med placebo, målt ved reduktion i den samlede

CAARS-score. I det andet studie med faste doser viste methylphenidat som depotformulering 72 mg/dag, men ikke methylphenidat som depotformulering 54 mg/dag, sig at være statistisk signifikant bedre end placebo med hensyn til at reducere den samlede CAARS-score for ADHD‑symptomer fra *baseline* til det dobbeltblindede endepunkt hos voksne deltagere med ADHD (p‑værdi 0,0024).

I to studier med fleksible doser var LS-middelændringerne fra *baseline* i Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) total score ved endepunkterne statistisk signifikant (studie 1: p = 0,012; studie 2: p < 0,001) for methylphenidat som depotformulering sammenlignet med placebo (studie 1: -10,6 for methylphenidat depotformulering *vs.* -6,8 for placebo; studie 2: -16,9 for methylphenidat depotformulering *vs.* -12,0 for placebo). I det tredje studie med fleksible doser (studie 3) viste methylphenidat som depotformulering klinisk signifikant bedre symptomkontrol (p < 0,0001) sammenlignet med placebo målt som reduktion i den samlede CAARS-score. I den samlede ADHD-symptomscore for CAARS‑O:SV var LS-middelændringen fra *baseline* til sidste besøg (uge 8) -10,9 i gruppen med methylphenidat som depotformulering og -6,9 i placebogruppen (baseret på ITT-populationen).

I studie 2 med fleksible doser var omfanget af forbedring i de samlede AISRS scorer statistisk signifikant større i gruppen behandlet med methylphenidat som depotformulering end i placebogruppen (p = 0,0037). Forskellen i LS-middelændring (95 % CI) fra placebo var -5,3 (-8,9; -1,7). I studie 3 med fleksible doser var forbedringens størrelse målt ved CAARS‑O:SV score statistisk signifikant større i gruppen med methylphenidat som depotformulering end i placebogruppe (p = 0,0063). Forskellen i LS-middelændring (95 % CI) fra placebo var -3,9 (-6,6; -1,1).

I 4 langtidsstudier over 6 til 12 måneder viste voksne behandlet med methylphenidat som depotformulering forbedring i alle undersøgte virkningsendepunkter, hvilket indikerer en stabil effekt over tid med hensyn til reduktion af ADHD‑symptomer. I et åbent studie uden for hospitalsmiljøet viste behandling med methylphenidat som depotformulering i op til 9 måneder forbedring i forhold til *baseline*-værdier med hensyn til både patients og investigators overordnede middelvurdering af effektmål. I et andet studie, hvor voksne med ADHD fik methylphenidat som depotformulering i op til 1 år med en middelslutdosis på 67,4 mg/dag blev der vist klinisk betydende forbedringer fra *baseline* målt ved den samlede AISRS-score med en middelændring på -18,7 ved sidste besøg. I et tredje langtidsstudie på 48 uger, hvor voksne med ADHD fik methylphenidat som depotformulering med en middelslutdosis på 46,6 mg/dag, sås der en ændring fra *baseline* i den samlede middel DSM-IV-score for ADHD‑symptomscore for CAARS på 17,2 ved endepunktet. I det fjerde studie blev methylphenidat som depotformulering vurderet i et 52 ugers åbent studie hos personer, som tidligere havde gennemført et kortvarigt placebokontrolleret studie og et kortvarigt åbent forlængelsesstudie. Voksne med ADHD, som fik methylphenidat som depotformulering med en middelslutdosis på 53,8 mg/dag, viste stabil effekt over tid med hensyn til reduktion af ADHD‑symptomer. Investigator-bedømt CAARS blev forbedret igennem den åbne fase, og var lavere ved endepunktet (middelfald på1,9 fra *baseline*).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Methylphenidat absorberes hurtigt. Efter oral indgift af methylphenidat som depotformulering til voksne opløses tablettens overtræk. Det giver en initial maksimal lægemiddelkoncentration efter ca. 1-2 timer. Indholdet af methylphenidat i de to indre lægemiddellag frigives gradvist i løbet af de næste mange timer. De maksimale plasmakoncentrationer opnås efter ca. 6-8 timer, hvorefter niveauerne af methylphenidat i plasma gradvist reduceres. Indgift af methylphenidat som depotformulering en gang daglig mindsker de udsving, der er mellem maksimal og minimal koncentration, når methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse indgives tre gange daglig. Den totale absorption af methylphenidat som depotformulering en gang daglig er generelt sammenlignelig med konventionelle præparater med øjeblikkelig frigivelse.

Efter indgift af 18 mg methylphenidat som depotformulering en gang daglig til 36 voksne var de gennemsnitlige farmakokinetiske parametre: Cmax 3,7 ± 1,0 (ng/ml), Tmax 6,8 ± 1,8 (t), AUCinf 41,8 ± 13,9 (ng·t/ml) og t½ 3,5 ± 0,4 (t).

Der blev ikke observeret forskelle i farmakokinetikken for methylphenidat som depotformulering efter enkeltdosis og gentagen dosering en gang daglig, hvilket tyder på, at der ikke er nogen væsentlig akkumulering af lægemidlet. Værdierne for AUC og t½ efter gentagen dosis en gang daglig ligner værdierne efter den første dosis på 18 mg methylphenidat som depotformulering.

Efter indgift af methylphenidat som depotformulering i enkeltdoser på 18 -72 mg/dag til voksne var værdierne for methylphenidat dosisproportionale med hensyn til Cmax og AUCinf.

Fordeling

Koncentrationerne af methylphenidat i plasma hos voksne aftager bieksponentielt efter oral indgift. Halveringstiden for methylphenidat hos voksne efter oral indgift af methylphenidat som depotformulering var ca. 3,5 timer. Proteinbindingen af methylphenidat og af dets metabolitter er ca. 15 %. Det tilsyneladende distributionsvolumen af methylphenidat er ca. 13 liter/kg.

Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres methylphenidat primært ved de-esterificering til alfa-phenyl-piperidin-eddikesyre (PPA, ca. 50 gange niveauet for det uforandrede stof), der kun har lidt eller ingen farmakologisk aktivitet. Baseret på metaboliseringen til PPA hos voksne ligner metaboliseringen af methylphenidat som depotformulering en gang daglig metaboliseringen af methylphenidat tre gange daglig. Metaboliseringen af methylphenidat som depotformulering indgivet en gang daglig ændres ikke ved gentagen dosering.

Elimination

Eliminationshalveringstiden for methylphenidat hos voksne efter indgift af methylphenidat som depotformulering var ca. 3,5 timer. Inden for 48-96 timer efter oral indgift udskilles omkring 90 % af dosis i urinen og 1-3 % i fæces som metabolitter. Små mængder af uomdannet methylphenidat genfindes i urinen (under 1 %). Hovedmetabolitten i urinen er Alfa-phenyl-piperidin-eddikesyre (60-90 %).

Efter oral dosering af radioaktivt mærket methylphenidat til mennesker blev omkring 90 % radioaktivitet genfundet i urin. PPA var hovedmetabolitten i urin med ca. 80 % af dosis.

Effekt af fødevarer

Der var ingen forskel hos patienterne, hverken med hensyn til farmakokinetik eller farmakodynamik, når methylphenidat som depotformulering blev indgivet efter en fedtholdig morgenmad eller på tom mave.

Særlige patientgrupper

*Køn*

Hos raske voksne var de gennemsnitlige dosisjusterede AUCinf-værdier for methylphenidat som depotformulering 36,7 ng·t/ml hos mænd og 37,1 ng·t/ml hos kvinder uden påviselige forskelle mellem de to grupper.

*Race*

Hos raske voksne, som fik methylphenidat som depotformulering, var dosisjusteret AUCinf konsekvent på tværs af etniske grupper. Patientantallet kan imidlertid have været utilstrækkeligt til at påvise etniske variationer i farmakokinetikken.

*Alder*

Farmakokinetikken for methylphenidat som depotformulering er ikke undersøgt hos børn under 6 år. Hos børn i alderen 7-12 år var farmakokinetikken for methylphenidat som depotformulering ved 18, 36 og 54 mg (gennemsnit ± SD): Cmax henholdsvis 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 og 15,0 ± 3,8 ng/ml, Tmax henholdsvis 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1 og 9,1 ± 2,5 t, og AUC0-11,5 henholdsvis 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2 og 121,5 ± 37,3 ng·t/ml.

*Nyreinsufficiens*

Der er ingen erfaringer med brugen af methylphenidat som depotformulering til patienter med nyreinsufficiens. Efter oral indgift af radioaktivt mærket methylphenidat til mennesker blev methylphenidat ekstensivt metaboliseret, og ca. 80 % af radioaktiviteten blev udskilt i urinen i form af PPA. Da renal clearance ikke er vigtig for clearance af methylphenidat, forventes nyreinsufficiens kun at have lille effekt på farmakokinetikken for methylphenidat som depotformulering.

*Leverinsufficiens*

Der er ingen erfaringer med brugen af methylphenidat som depotformulering til patienter med leverinsufficiens.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

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

Methylphenidat påvirker ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten i lave multipla af de kliniske doser.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Macrogol

Natriumchlorid

Hypromellose

Ravsyre

Magnesiumstearat

Sort jernoxid (E172)

Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Celluloseacetat

Macrogol

Klart overtræk

Hypromellose

Macrogol

Phosphorsyre (til pH-justering)

Farvet overtræk (18 mg)

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Triacetin

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Farvet overtræk (27 mg)

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Triacetin

Sort jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Farvet overtræk (36 mg)

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Triacetin

Farvet overtræk (54 mg)

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Triacetin

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret PP/HDPE-låg med to silicagel-tørrekapsler.

Pakningsstørrelser:

30 depottabletter.

.

**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**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

18 mg: 62149

27 mg: 66528

36 mg: 66529

54 mg: 62152

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. maj 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. april 2024