

 8. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidate "Actavis", depottabletter**

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

 29875

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methylphenidate "Actavis"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

18 mg:

En depottablet indeholder 18 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 15,6 mg methylphenidat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: indeholder 183,8 mg lactose.

27 mg:

En depottablet indeholder 27 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 23,3 mg methylphenidat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: indeholder 184,5 mg lactose.

36 mg:

En depottablet indeholder 36 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 31,1 mg methylphenidat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: indeholder 178,1 mg lactose.

54 mg:

En depottablet indeholder 54 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 46,7 mg methylphenidat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: indeholder 165,3 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

18 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, gul tablet, 6,6 mm×11,9 mm, med "2392" påtrykt den ene side med sort blæk.

27 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, grå tablet, 6,7 mm×12,0 mm, med "2393" påtrykt den ene side med sort blæk.

36 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, hvid tablet, 6,7 mm×12,0 mm, med "2394" påtrykt den ene side med sort blæk.

54 mg tablet: Kapselformet, bikonveks, rødbrun tablet, 6,8 mm×12,0 mm, med "2395" påtrykt den ene side med sort blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Methylphenidate "Actavis" er indiceret som del af et omfattende behandlingsprogram for ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos børn på 6 år og voksne, hvis afhjælpende tiltag alene har vist sig utilstrækkelige.

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

Særlige diagnostiske overvejelser ved ADHD hos børn
Diagnosen skal stilles i henhold til gældende DSM-kriterier eller ICD retningslinjer, og den skal være baseret på en udtømmende anamnese og vurdering af patienten. Det er ønskeligt med bekræftelse fra en tredjepart, og en diagnose kan ikke stilles alene ud fra tilstedeværelsen af ét eller flere symptomer.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt, og der findes ingen enkeltstående diagnostisk test. En tilstrækkelig diagnose kræver, at lægefaglig samt specialiseret psykologisk, pædagogisk og social arbejdskraft inddrages.

Et dækkende behandlingsprogram vil almindeligvis omfatte psykologiske, pædagogiske og sociale tiltag samt farmakoterapi med henblik på at stabilisere børn med et adfærdssyndrom, der kendetegnes af symptomer, som kan omfatte et varigt forløb med kort opmærksomhedsspændvidde, distraktion, følelsesmæssig labilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og unormal EEG. Indlæringsevnen kan være svækket, men ikke nødvendigvis.

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

Relevant pædagogisk støtte er meget vigtig, og psykosocial intervention er sædvanligvis nødvendig. Når afhjælpende tiltag alene har vist sig utilstrækkelige, skal beslutningen om at ordinere et stimulerende middel bygge på en meget indgående vurdering af sværhedsgraden af barnets symptomer. Methylphenidat skal altid anvendes på denne måde i henhold til den godkendte indikation samt retningslinjer for ordination og diagnostik.

Særlige diagnostiske overvejelser ved ADHD hos voksne

En diagnose 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. Voksne med ADHD har symptommønstre, der er kendetegnet ved rastløshed, utålmodighed og uopmærksomhed. Symptomer som f.eks. hyperaktivitet har tendens til at mindskes med stigende alder, muligvis på grund af adaptation, neuro­udvikling og selvmedicinering. Symptomer på uopmærksomhed er mere fremtrædende og har en kraftigere indvirkning på voksne med ADHD. Diagnosticeringen af voksne skal omfatte et struktureret patientinterview til bestemmelse af de aktuelle symptomer. En anamnese med ADHD, i barndommen, er en forudsætning og skal bestemmes retrospektivt (ved hjælp af patientens journal eller, hvis denne ikke er tilgængelig, ved hjælp af passende og strukturerede instrumenter/interviews). Det er ønskeligt med bekræftelse fra en tredjepart, og behandling må ikke påbegyndes, hvis verificering af ADHD symptomer i barndommen er usikker. En diagnose må ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer. Beslutningen om at anvende stimulerende midler hos voksne skal baseres på meget grundig vurdering, og diagnosen skal omfatte moderat til svær funktionsnedsættelse i mindst 2 miljøer (for eksempel social, akademisk og/eller erhvervsmæssig funktionsevne), som påvirker flere aspekter af personens liv.

**4.2 Dosering og administration**

**Behandlingen skal påbegyndes og superviseres af en læge med speciale i behandling af ADHD som f.eks. en pædiatrisk speciallæge, en børne- og ungepsykiater eller en voksenpsykiater.**

Undersøgelser før behandling:

Hos voksne, der ikke tidligere har fået Methylphenidate "Actavis", og hvis national praksis kræver det, skal en kardiolog konsulteres, inden behandlingen påbegyndes, med henblik på at kontrollere, at der ikke er nogen kardiovaskulære kontraindikationer.

Forud for ordination er det nødvendigt at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære tilstand, herunder blodtryk og hjertefrekvens. En detaljeret anamnese skal dokumentere ledsagende medicinering, nuværende og tidligere komorbide medicinske og psykiatriske sygdomme eller symptomer, familieanamnese vedrørende pludselig hjertedød/uforklarlig død samt præcis angivelse af højde og vægt på en vækstkurve (se pkt. 4.3 og 4.4).

Løbende 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 derefter mindst hver 6. måned.
* Hos børn skal højde, vægt og appetit registreres mindst hver 6. måned og ajourføres på en vækstkurve.
* Hos voksne skal vægt kontrolleres jævnligt.
* Udvikling af nye eller forværring af forudeksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst hver 6. måned samt ved hver konsultation.

Patienterne skal monitoreres for risikoen for videresalg, forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Dosistitrering

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved opstart af behandling med methylphenidat. Dosistitrering bør begynde ved lavest mulige dosis. 27 mg dosisstyrke er til rådighed, såfremt behandleren ønsker at ordinere dosis midt imellem 18 mg og 36 mg.

Hvis dosis ikke kan gennemføres/praktiseres med dette lægemiddel, er der andre styrker og lægemidler til rådighed.

 Dosis kan justeres i trin à 18 mg. I almindelighed kan dosisjusteringen ske med omtrent en uges mellemrum.

*Børn*

Den maksimale daglige dosis er 54 mg.

*Voksne*

Den maksimale daglige dosis er 72 mg.

Dosering

*Børn/voksne, der ikke tidligere har fået methylphenidat:* Methylphenidate "Actavis" er ikke indiceret til alle børn/voksne med ADHD-syndrom. Lavere doser af korttidsvirkende methylphenidatformuleringer kan ofte anses for tilstrækkeligt til behandling af børn/voksne, der ikke tidligere har fået methylphenidat. Omhyggelig dosistitrering foretaget af den ansvarlige læge er påkrævet for at undgå unødvendigt høje doser af methylphenidat. Den anbefalede startdosis af Methylphenidate "Actavis" til børn/voksne, der ikke aktuelt tager methylphenidat, eller til børn/voksne, der tager andre stimulerende midler end methylphenidat, er 18 mg én gang daglig.

*Patienter, der allerede tager methylphenidat:* Den anbefalede dosis af Methylphenidate "Actavis" til patienter, der aktuelt tager methylphenidat tre gange daglig i doser på 15‑60 mg/dag, fremgår af tabel 1. Dosisanbefalingerne tager udgangspunkt i aktuelt dosisregime og klinisk bedømmelse.

**TABEL 1**

**Anbefalet dosiskonvertering fra andre regimer med methylphenidathydrochlorid, hvis relevant, til Methylphenidate "Actavis"**

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

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

*Langvarig anvendelse (over 12 måneder)*

Sikkerheden og virkningen ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede forsøg. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være på ubestemt tid. Hos børn og unge seponeres behandling med methylphenidat sædvanligvis under eller efter puberteten. Læger, som vælger at anvende methylphenidat i længere perioder (over 12 måneder) til patienter med ADHD, bør jævnligt genoverveje, om lægemidlet er gavnligt på lang sigt for den enkelte patient, med prøveperioder uden medicin for at vurdere, hvordan patienten fungerer uden farmakoterapi.

Det anbefales, at methylphenidat seponeres forsøgsmæssigt mindst én gang årligt for at vurdere patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan eventuelt være vedvarende, selv om lægemidlet seponeres midlertidigt eller permanent.

*Dosisreduktion og seponering*

Hvis der ikke observeres forbedring af symptomerne efter korrekt dosisjustering i løbet af en måned, skal behandlingen ophøre. Hvis der opstår paradoksal forværring af symptomer eller andre alvorlige bivirkninger, skal dosis reduceres eller seponeres.

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Børn under 6 år*

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

Administration

Methylphenidate "Actavis" er til oral anvendelse én gang dagligt om morgenen.

Methylphenidate "Actavis" kan administreres med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Depottabletterne skal synkes hele 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)
* Hyperthyreosis eller thyrotoksikose
* Diagnose eller anamnese med svær depression, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, svære stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, dyssocial/borderline personlighedsforstyrrelse
* Diagnose eller anamnese med svær og episodisk (type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret)
* Forudeksisterende kardiovaskulære lidelser, der omfatter svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopatier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearrytmier og kanalopatier (sygdomme, der skyldes dysfunktion af ionkanaler)
* Forudeksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormaliteter, der omfatter 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 stoffet skal bygge på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af patientens symptomer. Når behandling af et barn overvejes, skal vurderingen af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer ske i forhold til barnets alder (6-18 år).

Langvarig anvendelse (over 12 måneder)

Sikkerheden og virkningen ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede forsøg. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være på ubestemt tid. Hos børn og unge seponeres behandling med methylphenidat seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Patienter i langvarig behandling (dvs. over 12 måneder) skal i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 have omhyggelig og vedvarende monitorering af kardiovaskulær status, vækst (børn), vægt, appetit samt for udvikling af nye eller forværring af forudeksisterende psykiatriske tilstande. De psykiatriske tilstande, der monitoreres for, er beskrevet nedenfor og omfatter (men begrænser sig ikke til) motoriske og vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, tab af spontanitet, tilbagetrækning og overdreven perseveration.

Læger, som vælger at anvende methylphenidat i længere perioder (over 12 måneder) bør jævnligt genoverveje, om lægemidlet er gavnligt på lang sigt for den enkelte patient, med prøveperioder uden medicin for at vurdere, hvordan patienten fungerer uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat seponeres forsøgsmæssigt mindst én gang årligt for at vurdere patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan eventuelt være vedvarende, selv om lægemidlet seponeres midlertidigt eller permanent.

Brug til ældre

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

Brug til børn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

Patienter, der overvejes sat i behandling med stimulerende lægemidler, skal have udført en detaljeret anamnese (herunder familieanamnese vedrørende pludselig hjertedød, uforklarlig død eller malign arrytmi) samt en fysisk undersøgelse for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom, og der bør yderligere foretages vurdering af hjertet hos speciallæge, hvis de indledende fund peger på en sådan anamnese eller sygdom. Patienter, der under behandling med methylphenidat får symptomer som palpitationer, brystsmerter udløst af anstrengelse, uforklarlig besvimelse, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom, skal omgående have hjertet undersøgt af en speciallæge.

Dataanalyser fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD har påvist, at patienter, der tager methylphenidat, hyppigere oplever ændringer større end 10 mm Hg i diastolisk og systolisk blodtryk sammenlignet med kontrolgruppen. Stigninger i diastoliske og systoliske blodtryksværdier sås også i kliniske forsøgsdata fra voksne ADHD-patienter. De kort- og langsigtede kliniske følger af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt. Muligheden for kliniske komplikationer kan ikke udelukkes under hensyn til de virkninger, der er observeret i data fra kliniske studier, især når behandling hos børn og unge blev fortsat ind i voksenalderen. **Forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan forværres ved stigning i blodtryk eller hjertefrekvens.** Se pkt. 4.3 for tilstande, hvor methylphenidatbehandling er kontraindiceret.

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

**Methylphenidat skal seponeres hos patienter, som under behandlingen har gentagne målinger af takykardi, arytmi eller øget systolisk blodtryk (>95 percentilen), og en henvisning til en kardiolog skal overvejes.**

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 beskrevet i forbindelse med brug af centralnervestimulerende lægemidler i normal dosis hos patienter, hvoraf nogle havde strukturelle misdannelser eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om visse alvorlige hjerteproblemer i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, anbefales stimulerende midler ikke 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*

Pludselig død, apopleksi og myokardieinfarkt er rapporteret hos voksne, der tog stimule-rende lægemidler ved sædvanlige doser mod ADHD. Selv om stimulerende lægemidlers rolle i disse tilfælde hos voksne ikke kendes, har voksne større sandsynlighed end børn for at have alvorlige strukturelle kardielle uregelmæssigheder, kardiomyopati, alvorlige uregelmæssigheder vedrørende hjerterytmen, koronararteriesygdom eller andre alvorlige hjerteproblemer. Voksne med sådanne uregelmæssige forhold bør desuden generelt ikke behandles med stimulerende lægemidler.

*Forkert brug og kardiovaskulære bivirkninger*

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

Cerebrovaskulære sygdomme

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

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden, individuel reaktion på eksponering for methylphenidat. Beskeden evidens tyder på, at patienter i risikogruppen kan identificeres, og tidlig fremkomst af symptomer kan være det første tegn på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, som bør baseres på en høj grad af mistanke, kan føre frem til øjeblikkelig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, der under behandling med methylphenidat udvikler nye neurologiske symptomer, der kan svare til cerebral iskæmi. Disse symptomer kan omfatte svær 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 lægemidler. Før behandling med methylphenidat indledes, skal patienten undersøges for eventuelle psykiatriske lidelser, og der skal indhentes en familieanamnese vedrørende psykiatriske sygdomme (se pkt. 4.2). Der bør ikke gives methylphenidat i tilfælde af pludselig opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forudeksisterende psykiatriske sygdomme, med mindre de gavnlige virkninger opvejer risici for patienten.

**Udvikling eller forværring af psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst hver 6. måned samt ved hver konsultation. Seponering af behandlingen kan være påkrævet.**

*Forværring af forudeksisterende psykotiske eller maniske symptomer*

Administration af methylphenidat til psykotiske patienter kan forværre symptomer med adfærdsændringer og tankeforstyrrelser.

*Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer*

Behandlingsfremkaldte psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos patienter uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen kan forårsages af methylphenidat i sædvanlig dosis (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer, bør en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være påkrævet.

*Aggressiv eller fjendtlig adfærd*

Fremkomst eller forværring af aggression eller fjendtlighed kan forårsages af behandling med stimulerende midler. Aggression er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). Patienter, der behandles med methylphenidat, bør monitoreres nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere, om der er behov for justering af behandlingen hos patienter, der oplever adfærdsændringer, og være opmærksom på, at der op- eller nedtitrering af dosis kan være påkrævet. Afbrydelse af behandlingen kan overvejes.

*Selvmordstendens*

Patienter, der får selvmordstanker eller udviser selvmordsadfærd under behandlingen for ADHD, skal øjeblikkelig vurderes af lægen. Forværring af underliggende psykiatrisk sygdom og mulig årsagssammenhæng med methylphenidatbehandling bør tages under overvejelse. Behandling af en underliggende psykiatrisk lidelse kan være nødvendig, og mulig seponering af methylphenidat bør overvejes.

*Tics*

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske og verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også beskrevet (se pkt. 4.8). Familieanamnese skal vurderes, og klinisk vurdering for tics eller Tourettes syndrom skal foretages før anvendelse af methylphenidat. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. **Monitorering bør foretages ved hver dosisjustering og derefter mindst 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 forbundet med forværring af forudeksisterende angst, agitation eller anspændthed. Angst har ledt til 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 fremkomst eller forværring af disse symptomer under behandling, ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

*Typer af bipolar lidelse*

Der bør udvises særlig forsigtighed ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med komorbid bipolar lidelse (herunder ubehandlet bipolar lidelse type I eller andre former for bipolar lidelse), idet risikoen for at fremskynde en blandet/manisk episode bør undgås hos disse patienter. Før behandlingen med methylphenidat indledes, skal patienter med komorbide depressive symptomer gennemgå relevant undersøgelse for at afgøre, om de har risiko for bipolar lidelse. En sådan screening skal omfatte detaljeret psykiatrisk anamnese, hvori indgår familieanamnese for selvmord, bipolar lidelse og depression. **Nær og vedvarende monitorering er meget vigtig hos disse patienter (se ovenfor: "Psykiatriske sygdomme" og pkt. 4.2). Patienter bør monitoreres for symptomer ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst hver 6. måned og ved hver konsultation.**

Vækst

Der er beskrevet moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning ved langvarig anvendelse af methylphenidat hos børn. Vægttab er blevet rapporteret ved behandling af voksne med methylphenidat (se pkt. 4.8).

Effekten af methylphenidat på den endelige højde og vægt er i øjeblikket ukendt, og der pågår undersøgelser.

**Væksten bør monitoreres under behandling med methylphenidat: Højde, vægt og appetit bør registreres minimum hver 6. måned og ajourføres på en vækstkurve**. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen hos patienter, som ikke vokser eller øger højde eller vægt som forventet. Hos voksne skal vægten overvåges regelmæssigt.

Epileptiske anfald

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi. Methylphenidat kan sænke krampetærsklen hos patienter med epileptiske anfald i anamnesen, hos patienter med tidligere abnorme EEG-værdier uden anfald i anamnesen, og i sjældne tilfælde hos patienter uden hverken anfald eller abnorme EEG-værdier i anamnesen. Methylphenidat bør seponeres, hvis anfaldsfrekvensen stiger eller ved debut 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. Patienterne skal informeres om at 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 at genkende symptomerne på serotoninsyndrom hurtigst muligt. 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 videresalg

Patienter bør nøje monitoreres for risiko for videresalg og videregivelse, forkert brug eller misbrug af methylphenidat. Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt stof-, medicin- eller alkoholafhængighed på grund af potentialet for misbrug, forkert brug eller videresalg.

Kronisk misbrug af methylphenidat kan medføre udtalt tolerance og psykisk afhængighed med varierende grader af abnorm adfærd. Regulære psykotiske episoder kan forekomme, især som følge af parenteralt misbrug.

Når der skal vælges et behandlingsforløb for ADHD, bør man overveje både patientens alder og risikofaktorer for misbrugslidelser (såsom komorbid oppositionel adfærdsforstyrrelse, anden adfærdsforstyrrelse eller bipolar lidelse) og tidligere eller nuværende misbrug. Der bør udvises forsigtighed hos emotionelt ustabile patienter, som f.eks. patienter med stof-, medicin- eller alkoholafhængighed i anamnesen, da disse patienter kan øge dosis på eget initiativ.

Methylphenidat eller andre stimulerende midler kan være uegnet til behandling af nogle patienter, som har høj risiko for stofmisbrug, og i så fald bør ikke-stimulerende behandling overvejes.

Seponering

Der kræves omhyggelig overvågning ved seponering af methylphenidat, da dette både kan afsløre latent depression og kronisk hyperaktivitet. Nogle patienter har brug for langvarig opfølgning.

Der kræves omhyggelig kontrol under seponering efter misbrug, da der kan opstå svær depression.

Træthed

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

Valg af methylphenidatformulering

Når den behandlende specialist træffer beslutning om valg af formulering af det methylphenidatholdige lægemiddel, skal det ske på individuel basis og afhængigt af den ønskede virkningsvarighed.

Narkotikascreening

Dette lægemiddel indeholder methylphenidat, hvilket kan give udslag i falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunoassay-screeningstest.

Nyre- eller leverinsufficiens

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

Hæmatologiske virkninger

Den langsigtede sikkerhed ved behandling med methylphenidat er ikke fuldstændig kendt. I tilfælde af leukopeni, trombocytopeni, anæmi eller andre forandringer, herunder tegn på alvorlig nyre- eller leversygdom, bør seponering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

Administration
På grund af tablettens depotudformning bør Methylphenidate "Actavis" kun anvendes til patienter, som er i stand til at synke tabletten hel. Patienterne bør oplyses om, at Methylphenidate "Actavis" skal synkes hel sammen med væske. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

Hjælpestof

*Lactose*

Patienter med de sjældne arvelige tilstande galactoseintolerans, total-lactasemangel eller glucose-/galaktose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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

Farmakokinetisk interaktion

Det er ukendt, hvorvidt methylphenidat kan påvirke plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration af methylphenidat og andre lægemidler, især lægemidler med et smalt terapeutisk indeks.

Methylphenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad af cytokrom P450. Stoffer, der inducerer eller hæmmer cytokrom 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.

Der er dog beskrevet tilfælde, der peger på, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af kumarin-antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske antidepressiva og selektive serotoninoptagelses­hæmmere). Når methylphenidatbehandling indledes eller seponeres, kan det være nødvendigt at justere dosis af de øvrige lægemidler og kontrollere plasmakoncentrationen (eller for kumarin, koagulationstiden).

Farmakodynamiske interaktioner

*Antihypertensive lægemidler*

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

*Anvendelse sammen med lægemidler, der øger blodtrykket*

Der tilrådes forsigtighed hos patienter, som bliver behandlet med methylphenidat samtidig med ethvert andet lægemiddel, der også kan øge blodtrykket (se også afsnittene om kardiovaskulære og cerebrovaskulære lidelser i pkt. 4.4).

På grund af risikoen for hypertensiv krise er methylphenidat kontraindiceret til patienter, der (aktuelt eller inden for de sidste 2 uger) behandles med ikke-selektive, irreversible MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

*Anvendelse sammen med alkohol*

Alkohol kan forværre bivirkninger i CNS af psykofarmaka, herunder af methylphenidat. Det tilrådes derfor, at patienter afholder sig fra alkohol under behandlingen.

*Anvendelse sammen 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 at genkende symptomerne på serotoninsyndrom hurtigst muligt (se pkt. 4.4). Methylphenidat skal seponeres hurtigst muligt, hvis der er mistanke om serotoninsyndrom.

*Anvendelse sammen med halogenerede anæstetika*

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

*Anvendelse sammen med centralt virkende alfa-2-agonister (f.eks. clonidin)*

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger, herunder pludselig død, ved samtidig brug af methylphenidat og clonidin. Den langsigtede sikkerhed ved brug af methylphenidat sammen med clonidin og andre centralt virkende alfa-2 agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

*Anvendelse med dopaminerge lægemidler*

Der bør udvises forsigtighed, når methylphenidat administreres samtidig med dopaminerge lægemidler, herunder antipsykotika. Da methylphenidat i høj grad virker ved at øge ekstracellulære dopaminniveauer, kan methylphenidat være forbundet med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres samtidig med direkte og indirekte dopaminagonister (herunder DOPA og tricycliske antidepressiva) eller med dopaminantagonister, herunder antipsykotika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et kohortstudie 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 yderligere tre spædbørn født med kongenittehjertemisdannelse for hver 1000 kvinder, der modtog methylphenidat i løbet af graviditetens første trimester, sammenlignet med ikke-eksponerede graviditeter.

Der er ved spontan indberetning beskrevet tilfælde af neonatal kardiorespiratorisk toksicitet, navnlig føtal takykardi og respirationsbesvær.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje toksiske doser hos mater (se pkt. 5.3).

Methylphenidat frarådes under graviditet, medmindre der tages en klinisk beslutning om, at udsættelse af behandling kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Amning

Der er fundet methylphenidat i brystmælken hos en kvinde i behandling med methylphenidat.

Der foreligger én beskrivelse af et spædbarn, der fik et uspecificeret vægttab under eksponeringsperioden, men som kom sig og tog på i vægt, efter at moderen seponerede behandlingen med methylphenidat. En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller om man skal seponere/undlade behandling med methylphenidat, idet man overvejer den fordel, amning giver barnet, og vigtigheden af methylphenidatbehandling for kvinden.

Fertilitet

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

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

Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, herunder akkomodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger, og hvis de påvirkes, bør de rådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter som at køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger, der er observeret under kliniske forsøg med børn, unge og voksne, samt spontant indberettede bivirkninger med methylphenidat depottabletter efter markedsføring, samt bivirkninger, der er beskrevet ved andre formuleringer af methylphenidathydrochlorid. Hvis bivirkningerne med methylphenidat depottabletter og frekvenserne med andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt.

Estimeret 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 | Hyppighed |
|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Infektion og parasitære sygdomme |  | Nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion#, sinusitis# |  |  |  |  |
| 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 vægtøgning eller højdetilvækst ved langvarig anvendelse hos børn\* |  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser\* | Søvnløshed, nervøsitet | Anoreksi, affektlabilitet, aggression\*, agitation\*, angst\*†, depression\*, irritabilitet, unormal opførsel, humørsvingninger, tics\*, initial insomni#, nedsat stemningsleje#, depression#, nedsat libido#, anspændthed#, bruksisme#, panikangst# | Psykotiske sygdomme\*, hallucinationer\* (auditive, visuelle eller taktile), vrede, selvmordstanker\*, ændret humør, rastløshed†, grådlabilitet, forværring af forudeksisterende tics ved 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 af misbrug og afhængighed er beskrevet, og oftere ved formuleringer med hurtig frigivelse |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, døsighed, paræstesi#, spændingshovedpine# | Sedation, tremor†, letargi# |  | Konvulsioner, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, neuroleptis malignt syndrom (tilfældene var dårligt dokumenteret, og i de fleste tilfælde fik patienten også andre lægemidler, så methylphenidats rolle er uklar). | Cerebrovaskulære hændelser\*† (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovaskulære hændelser, cerebral okklusion), grand mal krampeanfald\*, migræne†, dysfoni |
| Øjne |  | Akkomodationsforstyrrelser# | Sløret syn†, tørre øjne# | Akkomodationsbesvær, synstab, diplopi |  | Mydriasis |
| Øre og labyrint |  | Svimmelhed# |  |  |  |  |
| Hjertelidelser\* |  | Arrytmi, takykardi, palpitationer | Brystsmerter | Angina pectoris | Hjertestop, myokardieinfarkt | Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler†, ekstrasystoler† |
| Vaskulære sygdomme\* |  | Hypertension | Hedeture# |  | Cerebral arteritis og/eller okklusion, perifer kulde†, Raynauds syndrom |  |
| 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 |  |  | Forhøjede leverenzymer |  | Unormal leverfunktion, herunder hepatisk koma |  |
| Hud og subkutane væv |  | Alopeci, pruritus, udslæt, urticaria, hyperhidrose† | Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande | Makuløst udslæt, erytem | Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelfremkaldt lokaliseret dermatitis |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Artralgi, muskelstramninger#, muskelspasmer# | Myalgi†, muskelsitringer |  | Muskelkramper | Trismus∞ |
| Nyrer og urinveje |  |  | Hæmaturi, pollakisuri |  |  | Inkontinens |
| Det reproduktive system og mammae |  | Erektil dysfunktion# |  | Gynækomasti |  | Priapisme, hyppigere og vedvarende erektion  |
| Almene symptomer og reaktioner på indgivelsesstedet |  | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn\*, træthed†, irritabilitet#, nervøsitet#, asteni#, tørst# | Brystsmerter |  | Pludselig hjertedød\* | Brystgener†, hyperpyreksi |
| Undersøgelser |  | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis stigning)\*, vægttab\*, forhøjet alanin-aminotransferase# | Hjertemislyd\*, forhøjet leverenzym |  | Forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod†, reduceret trombocyttal, unormalt 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.

† Bivirkning, fra kliniske forsøg med voksne patienter, som rapporteredes med en større hyppighed 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ved behandling af patienter med overdosering bør der tages hensyn til den forsinkede frigivelse af methylphenidat fra formuleringerne med depotvirkning.

Tegn og symptomer

Akut overdosering, hovedsagelig på grund af overstimulering af det centrale og sympatiske nervesystem, kan medføre opkastning, agitation, tremor, hyperrefleksi, muskeltrækninger, kramper (eventuelt efterfulgt af koma), eufori, konfusion, hallucinationer, delirium, svedtendens, rødmen, hovedpine, hyperpyreksi, takykardi, palpitationer, hjertearrytmier, hypertension, mydriasis, tørre slimhinder og rhabdomyolyse.

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 fastslået.

Der skal sørges for intensiv pleje for at opretholde tilstrækkelig cirkulation og respiration. Ekstern afkøling kan være nødvendig i tilfælde af hyperpyreksi.

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

**4.10 Udlevering**

 A§4

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Methylphenidat-HCl er et mildt CNS-stimulerende middel. Den terapeutiske virkemåde ved ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) kendes ikke. Methylphenidat formodes at blokere genoptagelsen af noradrenalin og dopamin i det præsynaptiske neuron og øge frigivelsen af disse monoaminer til det ekstraneuronale rum. Methylphenidat er en racemisk blanding bestående af D- og L-isomerene. D-isomeren er mere farmakologisk aktiv end L-isomeren.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Børn*

I de pivotale kliniske forsøg blev methylphenidat-depottabletter 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-depottabletter blev opretholdt indtil 12 timer efter indtagelse, når produktet blev taget én gang daglig om morgenen.

*Voksne*

Der er påvist en vis kortvarig effekt af methylphenidat-depottabletter i dosisområdet 18‑72 mg/dag. 1 523 voksne med ADHD i alderen 18‑65 år blev evalueret i fem dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier af 5‑13 ugers varighed. Methylphenidat-depottabletter blev evalueret i 2 studier med faste doser og 3 studier med fleksible doser ved hjælp af DSM IV-baserede instrumenter til vurdering af ADHD-symptomernes sværhedsgrad hos voksne. I to studier med faste doser viste Conners’ voksen-ADHD-bedømmelsesskala (CAARS skalaen), at den samlede score for ADHD-symptomer faldt, hvilket indikerede en bedring i ADHD-symptomernes sværhedsgrad fra baseline til det dobbeltblinde endepunkt. I ét studie med fast dosis viste methylphenidat-depottabletter ved alle dosisniveauer en klinisk signifikant større symptomkontrol (p < 0,05 for alle dosisniveauer) sammenlignet med placebo som målt ved en reduktion i den samlede CAARS-score. I det andet studie med fast dosis viste behandling med methylphenidat-depottabletter på 72 mg/dag, men ikke 54 mg/dag, sig at være statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere den samlede CAARS-score for ADHD-symptomer fra baseline til det dobbeltblinde endepunkt hos voksne deltagere med ADHD (p værdi 0,0024).

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

I studie 2 med fleksible doser var omfanget af forbedring i de samlede AISRS-scorer stati-stisk signifikant større i methylphenidat-depottabletter-gruppen i forhold til i placebogruppen (p = 0,0037). LS middelforskel (95 % CI) i forhold til placebo var ‑5,3 (‑8,9; ‑1,7). I studie 3 med fleksible doser var omfanget af forbedring i CAARS O:SV-scorer statistisk signifikant større i methylphenidat-depottabletter-gruppen i forhold til i placebogruppen (p = 0,0063). LS middelforskel (95 % CI) i forhold til placebo var ‑3,9 (‑6,6; ‑1,1).

Voksne behandlet med methylphenidat-depottabletter i fire langvarige, åbne studier over 6 til 12 måneder viste forbedring af alle evaluerede effektendepunkter, hvilket indikerer en stabil virkning over tid på reduktionen af ADHD-symptomer. I ét åbent studie, i et ikke-behandlingsrelateret miljø, viste behandling med methylphenidat-depottabletter, i op til 9 måneder, forbedringer i middelscore fra baselineværdierne for både patientens og investigators globale vurdering af virkning. Et andet studie, i hvilket voksne med ADHD fik methylphenidat-depottabletter i op til 1 år med en middel slutdosis på 67,4 mg/dag, viste klinisk betydningsfulde forbedringer fra baseline i samlet AISRS-score med en middelændring på -18,7 ved det sidste besøg. I et tredje langvarigt studie på 48 uger, hvor voksne med ADHD fik methylphenidat-depottabletter med en middel slutdosis på 46,6 mg/dag, sås der en ændring fra baseline i den samlede middel DSM IV-score for ADHD-symptomer på CAARS med -17,2 ved endepunktet. I det fjerde studie blev methylphenidat-depottabletter evalueret i et 52-ugers åbent studie hos deltagere som tidligere havde gennemført et kortvarigt placebokontrolleret forsøg og en kortvarig åben forlængelse. Voksne med ADHD, som fik methylphenidat-depottabletter med en middel slutdosis på 53,8 mg/dag, viste stabil virkning over tid på reduktion af ADHD-symptomer. Investigatorevalueret CAARS forbedredes i løbet af den åbne fase og var lavere ved endepunktet (middel fald på 1,9 fra baseline).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Methylphenidat absorberes hurtigt. Efter oral indgift af methylphenidat-depottabletter til voksne opløses tablettens overtræk. Det giver en initial maksimal lægemiddelkoncentration efter ca. 1-2 timer. Indholdet af methylphenidat i tabletkernen frigives gradvist i løbet af de næste timer. Den maksimale plasmakoncentration opnås efter ca. 6-8 timer, hvorefter niveauet af methylphenidat i plasma gradvis falder. Indtagelse af methylphenidat-depottabletter én gang daglig kan minimere de udsving mellem højeste og laveste koncentration, der opstår, når methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse indtages tre gange daglig. Den totale absorption af methylphenidat-depottabletter én gang daglig er i almindelighed sammenlignelig med konventionelle præparater med øjeblikkelig frigivelse.

Efter indgift af methylphenidat-depottabletter 18 mg én gang daglig til 36 voksne var de gennemsnitlige farmakokinetiske parametre: Cmax 3,7 ± 1.0 (ng/mL), Tmax 6,8 ± 1,8 (h), AUCinf 41,8 ± 13,9 (ng.h/mL), og t½ 3.5 ± 0.4 (h).

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

Efter indgift af methylphenidat-depottabletter i enkeltdoser på 18‑72 mg/dag til voksne var værdierne for methylphenidat dosisproportionale med hensyn til Cmax og AUC(0-inf).

Fordeling

Koncentrationen af methylphenidat i plasma hos voksne aftager bieksponentielt efter oral indgift. Halveringstiden for methylphenidat hos voksne efter peroral indgift af methylphenidat-depottabletter var ca. 3,5 timer. Proteinbindingen af methylphenidat og af dets metabolitter er ca. 15 %. Den tilsyneladende distributionsvolumen af methylphenidat er ca. 13 liter/kg.

Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres methylphenidat primært ved de-esterificering til alfa-fenylpiperidineddikesyre (PPA, ca. 50 gange niveauet for det uforandrede stof), der kun har lidt eller ingen farmakologisk aktivitet. Hos voksne ligner metabolismen af methylphenidat-depottabletter én gang daglig, bedømt som metabolisering til PPA, og metabolismen af methylphenidat tre gange daglig hinanden. Metabolismen af enkeltstående og gentagen dosis af methylphenidat-depottabletter ligner hinanden.

Elimination

Eliminationshalveringstiden af methylphenidat hos voksne efter indgift af methylphenidat-depottabletter var ca. 3,5 timer. Inden for 48-96 timer efter oral indgift udskilles omkring 90 % af dosis med urinen og 1-3 % i fæces som metabolitter. Små mængder af uforandret methylphenidat genfindes i urinen (under 1 %). Alfa-fenylpiperineddikesyre er hovedmetabolitten i urin (60-90 %).

Efter oral dosis af radioaktivt mærket methylphenidat til mennesker blev omkring 90 % af radioaktiviteten 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-depottabletter blev indgivet efter morgenmåltid med højt fedtindhold eller på tom mave.

Specielle populationer

*Køn*

Hos raske voksne var de gennemsnitlige dosisjusterede AUC(0-inf)-værdier for methylphenidat-depottabletter 36,7 ng.h/ml hos mænd og 37,1 ng.h/ml hos kvinder, uden påviselige forskelle mellem de to grupper.

*Race*

Hos raske voksne, som fik methylphenidat-depottabletter, var dosisjusteret AUC(0-inf) konsistent på tværs af etniske grupper; men antallet af patienter kan have været utilstrækkeligt til at påvise etniske variationer i farmakokinetikken.

*Alder*

Farmakokinetikken for methylphenidat-depottabletter er ikke undersøgt hos børn under 6 år. Hos børn i alderen 7-12 år var farmakokinetikken for methylphenidat-depottabletter på 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, 9,1±2,5 h, og AUC0-11,5 henholdsvis 50,4 ±7,8, 87,7 ±18,2, 121,5 ±37,3 ng.h/ml.

*Nyreinsufficiens*

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

*Leverinsufficiens*

Der er ingen erfaringer med brugen af methylphenidat-depottabletter til patienter med leverinsufficiens.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Carcinogenicitet

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

Methylphenidat sås ikke at påvirke reproduktionsevnen eller fertiliteten i lave multipla af klinisk dosis.

Graviditet og embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke for at være teratogen hos 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**

*Tabletindhold*

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Fumarsyre

Methacrylsyre-methacrylat-copolymer

Triethylcitrat

Talcum

*Filmovertræk*

*18 mg depottabletter:*

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Macrogol (3350)

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

*27 mg depottabletter:*

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Macrogol (3350)

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Indigocarmin-aluminium-lak (E132)

Jernoxid, sort (E172)

*36 mg depottabletter:*

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Macrogol (3350)

Talcum

Titandioxid (E171)

*54 mg depottabletter:*

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Macrogol (3350)

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

*Trykfarve*

Shellak-overtræk

Jernoxid, sort (E172)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Holdbarhed, efter at beholderen er åbnet:

18 mg tabletter: 3 måneder

27 mg, 36 mg og 54 mg tabletter: 6 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-dåse med børnesikret polypropylenlåg med silicagel-tørremiddel integreret i låget.

18 mg tabletter: 28, 30 eller 90 depottabletter.

27 mg tabletter: 28, 30 eller 100 depottabletter.

36 mg tabletter: 28, 30 eller 100 depottabletter.

54 mg tabletter: 28, 30 eller 100 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

18 mg: 56320

27 mg: 56321

36 mg: 56322

54 mg: 56323

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. august 2024