

26. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidate "Sandoz", depottabletter 18 mg, 36 mg og 54 mg**

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

 27626

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methylphenidate "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

18 mg

Hver depottablet indeholder 18 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver depottablet indeholder 5,99 mg lactose (som lactosemonohydrat) og 0,34 mmol

(7,8 mg) natrium.

36 mg

Hver depottablet indeholder 36 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver depottablet indeholder 8,01 mg lactose (som lactosemonohydrat) og 0,68 mmol

(15,6 mg) natrium.

54 mg

Hver depottablet indeholder 54 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver depottablet indeholder 6,42 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

18 mg

Lysegul, rund, filmovertrukket tablet (diameter 8 mm) med en frigivelsesåbning (synligt lille rundt hul) på den ene side.

36 mg

Hvid, rund, filmovertrukket tablet (diameter 10 mm) med en frigivelsesåbning (synligt lille rundt hul) på den ene side.

54 mg

Rød, rund, filmovertrukket tablet (diameter 10 mm) med en frigivelsesåbning (synligt lille rundt hul) på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylphenidate "Sandoz" er indiceret som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos børn over 6 år, når afhjælpende tiltag alene har vist sig at være utilstrækkelige.

**Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge, der er specialiseret i behandling af ADHD, såsom en kyndig pædiatriker eller en børne- og ungdomspsykiater.**

Særlige diagnostiske overvejelser vedrørende ADHD hos børn

Diagnosticeringen skal foretages i overensstemmelse med de aktuelle DSM 5-kriterier eller ICD-retningslinjerne og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten. Tredjepartsbekræftelse anbefales, og diagnosticeringen kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelsen af et eller flere symptomer.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt, og der findes ikke en enkelt diagnostisk test. Tilstrækkelig diagnosticering kræver brug af medicinske og specialiserede psykologiske, pædagogiske og sociale ressourcer.

Et omfattende behandlingsprogram inkluderer typisk psykologiske, pædagogiske og sociale tiltag samt farmakoterapi og har til formål at stabilisere børn med et adfærds­syndrom, der er karakteriseret af symptomer, som kan omfatte en anamnese med kronisk koncentrationsbesvær, distraktion, følelsesmæssig ustabilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og unormal EEG. Indlæringsevnen kan være svækket eller ej.

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 sværhedsgraden og varigheden af barnets symptomer i forhold til barnets alder.

Det er vigtigt med relevant pædagogisk støtte, og det er oftest nødvendigt med psykosocial intervention. Hvis disse tiltag alene viser sig at være utilstrækkelige, skal beslutningen om at ordinere et stimulerende middel baseres på en meget indgående vurdering af sværhedsgraden af barnets symptomer. Methylphenidat skal altid anvendes på denne måde i overensstemmelse med den godkendte indikation samt forskrifter/diagnostiske retningslinjer.

**4.2 Dosering og administration**

**Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge, der er specialiseret i behandling af ADHD, såsom en kyndig pædiatriker eller en børne- og ungdomspsykiater.**

Screening før behandling

Inden der ordineres methylphenidat, er det nødvendigt at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjertefrekvens. En detaljeret anamnese skal dokumentere ledsagende medicinering, nuværende og tidligere komorbide medicinske og psykiatriske sygdomme eller symptomer, familieanamnese over 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 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 minimum hver 6. måned;
			* Højde, vægt og appetit bør registreres minimum hver 6. måned på en vækstkurve;
			* Udvikling af nye eller forværring af forud eksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og derefter minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

Patienterne skal overvåges for risikoen for brug til fornøjelse, forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Dosistitrering

Der skal udføres omhyggelig dosistitrering ved begyndelsen af behandlingen med methylphenidat. Dosistitreringen bør startes ved den lavest mulige dosis. Såfremt der er behov for at udskrive doser mellem 18 mg og 36 mg, findes en styrke på 27 mg.

Der findes muligvis andre styrker af dette lægemiddel og andre produkter indeholdende methylphenidat.

Doseringen kan justeres trinvist med 18 mg ad gangen. Dosisjusteringer kan normalt foretages med intervaller på omkring en uge.

Den maksimale daglige dosis af Methylphenidate "Sandoz" er 54 mg.

**Dosering**

*Patienter, der ikke tidligere har fået methylphenidat*

Methylphenidate "Sandoz" er ikke indiceret til alle børn med ADHD-syndrom. Det kan være tilstrækkeligt at anvende lavere doser af korttidsvirkende methylphenidatformuleringer til behandling af patienter, der ikke tidligere har fået methylphenidat. Omhyggelig dosistitrering foretaget af den ansvarshavende læge er nødvendig for at undgå unødvendigt høje doser af methylphenidat. Den anbefalede startdosis af Methylphenidate "Sandoz" til patienter, der ikke aktuelt tager methylphenidat, eller til patienter, der tager andre stimulerende stoffer end methylphenidat, er 18 mg en gang daglig.

Patienter, der aktuelt tager methylphenidat

Den anbefalede dosis af Methylphenidate "Sandoz" til patienter, der aktuelt tager methylphenidat tre gange daglig i doser på 15-45 mg/dag, fremgår af tabel 1. Dosisanbefalingerne er baseret på aktuelt dosisregime og klinisk bedømmelse.

**TABEL 1**

**Anbefalet dosisskift fra andre methylphenidathydrochlorid-regimer, hvor muligt, til Methylphenidate "Sandoz"**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tidligere daglig dosis af methylphenidathydrochlorid** | **Anbefalet****Methylphenidate "Sandoz"-dosis** |
| 5 mg methylphenidat tre gange daglig | 18 mg en gang daglig |
| 10 mg methylphenidat tre gange daglig | 36 mg en gang daglig |
| 15 mg methylphenidat tre gange daglig | 54 mg en gang daglig |

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

Langvarig (over 12 måneders) anvendelse hos børn og unge

Der er ikke udført systematiske undersøgelser af sikkerheden og virkningen ved langvarig anvendelse af methylphenidat i kontrollerede forsøg. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat hos børn og unge seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Læger, 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 for at vurdere patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at behandlingen med methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent.

Dosisreduktion og seponering

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

Særlige populationer

*Voksne*

Hos unge, hvis symptomer varer ved i voksenalderen, og som har vist en klar fordel af behandlingen, kan det være hensigtsmæssigt at fortsætte behandlingen i voksenalderen. Opstart af behandling med methylphenidat hos voksne er dog ikke hensigtsmæssigt (se pkt. 5.1).

*Ældre*

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt. Methylphenidate "Sandoz" er ikke blevet undersøgt ved ADHD 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 bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

**Administration**

Methylphenidate "Sandoz" er til oral anvendelse én gang daglig om morgenen.

Methylphenidate "Sandoz" kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Methylphenidate "Sandoz" skal synkes hele sammen med væske og må ikke tygges, deles eller knuses (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for methylphenidat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Glaukom
* Fæokromocytom
* Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5)
* Hyperthyreosis eller tyrotoksikose
* Diagnosticeret svær depression eller svær depression i anamnesen, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, svære stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsstruktur
* Diagnosticeret svær episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller svær episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) i anamnesen
* Forud eksisterende kardiovaskulære lidelser inklusive svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopatier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearytmier og kanalopatier (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler)
* Forud eksisterende 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 sværhedsgraden og varigheden af patientens symptomer. Ved overvejelse af behandling af børn skal sværhedsgraden og den kroniske karakter af barnets symptomer vurderes i forhold til barnets alder (6-18 år).

Langvarig brug (over 12 måneder) til børn og unge

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke blevet evalueret systematisk i kontrollerede studier. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Patienter i langvarig behandling (over 12 måneder) skal monitoreres omhyggeligt og kontinuerligt i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 vedrørende kardiovaskulær tilstand, vækst (børn), vægt, appetit, udvikling af nye psykiatriske tilstande eller forværring af forud eksisterende psykiatriske tilstande. De psykiatriske tilstande, der monitoreres for, er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske og vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og udtalt perseveration.

Læger, 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 for at vurdere patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at behandlingen med 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 hos ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt. Methylphenidate "Sandoz" er ikke blevet undersøgt ved ADHD hos patienter over 65 år.

Børn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

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

Analyser af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, som anvender methylphenidat, ofte oplever ændringer i det diastoliske og systoliske blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. Stigninger i det diastoliske og systoliske blodtryk blev også observeret i data fra kliniske forsøg med voksne ADHD-patienter. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge kendes ikke. Muligheden for kliniske komplikationer kan ikke udelukkes grundet de virkninger, der blev observeret i data fra kliniske studier – især hvis behandlingen af barnet/den unge fortsatte ind i voksenalderen.

**Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan kompromitteres ved stigning i blodtryk eller hjertefrekvens.** Se pkt. 4.3 angående tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret.

**Den kardiovaskulære status skal monitoreres omhyggeligt. Blodtryk og puls skal anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned.** **Methylphenidat bør seponeres hos patienter i behandling med gentagne målinger af takykardi, arytmi eller øget systolisk blodtryk (> 95. percentil), og det bør overvejes at henvise patienten til en kardiolog.**

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

*Pludselig død og forud eksisterende strukturelle misdannelser i hjertet eller andre alvorlige hjertesygdomme*

Der er rapporteret om pludselig død i forbindelse med brug af CNS-stimulerende lægemidler 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, anbefales det ikke at anvende stimulerende stoffer 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, stroke og myokardieinfarkt er rapporteret hos voksne, der tager stimulerende stoffer i sædvanlige doser for ADHD. Selvom stimulerende stoffers rolle i disse voksne tilfælde er ukendt, er der en større sandsynlighed hos voksne end hos børn for at få alvorlige strukturelle abnormiteter i hjertet, kardiomyopati, alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen, koronararteriesygdom eller andre alvorlige hjerteproblemer. Voksne med sådanne abnormiteter bør desuden generelt ikke behandles med stimulerende stoffer.

*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 vedrørende 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 idiosynkratisk reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er ikke meget, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres, og indledende symptomer kan være det første tegn på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, baseret på en høj grad af mistanke, kan medføre hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Denne diagnose 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 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 af psykiatriske sygdomme og ADHD er almindeligt, og der skal tages højde herfor ved ordination af stimulerende midler. Inden påbegyndelse af behandling med methylphenidat bør patienten undersøges for eksisterende psykiatriske sygdomme, og der bør indhentes en familieanamnese med hensyn til psykiatriske sygdomme (se pkt. 4.2). I tilfælde af pludseligt opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forud eksisterende psykiatriske symptomer, bør der ikke gives methylphenidat, med mindre de gavnlige virkninger opvejer risiciene for patienten.

**Der bør monitoreres for udvikling eller forværring af psykiatriske sygdomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation. Det kan være hensigtsmæssigt at seponere behandlingen.**

*Forværring af forud eksisterende 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 det overvejes, om der er en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat, og det kan være relevant at seponere behandlingen.

*Aggressiv eller fjendtlig adfærd*

Fremkomst eller forværring af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. Aggression er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). Patienter i behandling 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. Det kan overvejes at afbrydelse behandlingen.

*Selvmordstendens*

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

*Tics*

Methylphenidat er blevet forbundet med fremkomst eller forværring af motoriske og verbale tics. Der er også rapporteret om forværring af Tourettes syndrom (se pkt. 4.8). Familieanamnesen skal vurderes, og der skal foretages en klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos børn, inden behandlingen med methylphenidat indledes. 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 forud eksisterende angst, agitation eller anspændthed. Angst har ledt til seponering af methylphenidat hos nogle patienter. Der skal foretages en klinisk evaluering af angst, agitation eller anspændthed forud for anvendelse af methylphenidat, og patienterne bør **regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandlingen, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

*Typer af bipolar sygdom*

Der bør udvises særlig forsigtighed ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med komorbid bipolar sygdom (inklusive ubehandlet Type I bipolar sindslidelse eller andre former for bipolare sygdomme). Dette skyldes, at der er en bekymring for, at blandet/manisk episode kan fremskyndes hos sådanne patienter. Før behandlingen med methylphenidat initieres, skal patienter med komorbide depressive symptomer gennemgå tilstrækkelig screening for at bestemme, om de er i risikogruppen for bipolar sygdom. En sådan screening skal omfatte en indgående psykiatrisk anamnese inklusive en familieanamnese over selvmord, bipolar sygdom og depression. **Det er vigtigt at udføre vedvarende monitorering af disse patienter (se "Psykiatriske sygdomme" ovenfor og pkt. 4.2). 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 vægtab i forbindelse med behandling med methylphenidat hos voksne (se pkt. 4.8).

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

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

Anfald

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

Samtidig brug af serotonerge lægemidler

Der er rapporteret om serotoninsyndrom efter samtidig administration af methylphenidat og serotonerge lægemidler. Hvis samtidig brug af methylphenidat og et serotonergt lægemiddel er nødvendig, er det vigtigt, at symptomer på serotoninsyndrom bliver opdaget med det samme. Disse symptomer kan omfatte forandringer i mentalstatus (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinationsproblemer, stivhed) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Ved mistanke om serotoninsyndrom skal methylphenidat seponeres så hurtigt som muligt.

Misbrug, forkert brug og brug til fornøjelse

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

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

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

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

Methylphenidat eller andre stimulerende midler kan være uegnede til behandling af patienter, som er i højrisikogruppen for at udvikle stofmisbrug, og det bør overvejes at anvende ikke-stimulerende behandling.

Seponering

Der kræves omhyggelig overvågning ved seponering, da dette kan medføre, at skjult depression og kronisk hyperaktivitet træder frem. Nogle patienter har brug for en langvarig opfølgning.

Det kræver nøje overvågning, når lægemidlet seponeres hos patienter, der har misbrugt det, da der kan opstå svær depression.

Træthed

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

Valg af methylphenidatformulering

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

Lægemiddelscreening

Dette produkt indeholder methylphenidat, som kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunoassay-screenings-test. Sportsudøvere skal være opmærksomme på, at dette lægemiddel kan forårsage positiv testning for doping.

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 det overvejes at seponere behandlingen.

Potentiale for gastrointestinal obstruktion

Da Methylphenidate "Sandoz"depottabletten er ikke-deformerbar og ikke ændrer form i væsentlig grad i mave-tarm-kanalen, bør den normalt ikke administreres til patienter med forud eksisterende alvorlig forsnævring i mave-tarm-kanalen (patologisk eller iatrogen) eller til patienter med dysfagi eller med signifikant besvær med at synke tabletter. Der er indberettet sjældne rapporter om obstruktive symptomer hos patienter med kendte strikturer i forbindelse med indtagelse af lægemidler i ikke-deformerbare formuleringer med modificeret udløsning.

Grundet tablettens design med modificeret udløsning bør Methylphenidate "Sandoz" kun anvendes til patienter, som er i stand til at synke tabletten hel.Patienterne bør informeres om, at Methylphenidate "Sandoz" skal synkes hel sammen med væske. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses. Medicinen er indeholdt i en ikke-absorberbar skal, som er designet til at afgive det aktive stof ved en kontrolleret hastighed. Tabletskallen elimineres fra kroppen. Patienter bør ikke blive bekymrede, hvis de lejlighedsvis ser, at der er noget i deres afføring, der ligner en tablet.

Methylphenidate "Sandoz" indeholder lactose og natrium

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

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

**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. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed 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 coumarine antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoningenoptagshæmmere). Når behandlingen med methylphenidat indledes eller seponeres, kan det være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og at kontrollere plasmakoncentrationer af det aktive stof (eller for coumarin, koagulationstider).

**Farmakodynamiske interaktioner**

Antihypertensive lægemidler

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

Brug med 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 sygdomme i pkt. 4.4).

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

Brug med alkohol

Alkohol kan forværre CNS-bivirkningerne af psykofarmaka, herunder methylphenidat. *In vitro*-data tyder på, at alkoholkoncentrationer over 10 % øger den kumulative frigivelse af methylphenidat fra Methylphenidate "Sandoz". Den kliniske relevans af dette fund med hensyn til eksponeringen for methylphenidat efter oral indtagelse af Methylphenidate "Sandoz" i kombination med alkohol er ikke klarlagt. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen.

Brug med serotonerge lægemidler

Der er rapporteret om serotoninsyndrom efter samtidig administration af methylphenidat og serotonerge lægemidler. Hvis samtidig brug af methylphenidat og et serotonergt lægemiddel er nødvendig, er det vigtigt, at symptomer på serotoninsyndrom bliver opdaget med det samme (se pkt. 4.4). Ved mistanke om serotoninsyndrom skal methylphenidat seponeres så hurtigt som muligt.

Brug med halogenerende anæstetika

Der er risiko for pludselig blodtryks- og pulsstigning under operation. Hvis operationen er planlagt, skal methylphenidat ikke anvendes på operationsdagen.

Brug med centralt virkende alfa-2-agonister (f.eks. clonidin)

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

Brug med 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 være forbundet med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres samtidigt med direkte eller indirekte dopaminagonister (herunder DOPA og tricykliske antidepressiva), eller med dopaminantagonister, inklusive antipsykotika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

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

Der er modtaget spontane rapporter om tilfælde af neonatal kardiorespiratorisk toksicitet, især takykardi og respiratorisk lidelse hos fostret.

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

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

Amning

Methylphenidat udskilles i human mælk.

Koncentrationen af methylphenidat i human mælk er blevet undersøgt i brystmælksprøver fra fem mødre. Resultatet viste methylphenidatkoncentrationer i mælken svarende til spædbørnsdoser på 0,16 % til 0,7 % af den modervægtjusterede dosis, og en mælk/moderplasma-ratio 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 fik seponeret behandlingen med methylphenidat. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller om behandlingen med methylphenidat skal seponeres/indstilles under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og vigtigheden af behandling med methylphenidat for kvinden.

 Fertilitet

 Der foreligger ingen data om methylphenidats virkning på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke observeret relevante virkninger i prækliniske studier.

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

 Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkommodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan have en moderat påvirkning på 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 får sådanne bivirkninger.

**4.8 Bivirkninger**

 Tabellen nedenfor viser alle de bivirkninger, som er blevet observeret med methylphenidat depottabletter under kliniske forsøg med børn, unge og voksne og i forbindelse med spontane indberetninger efter markedsføring, og de bivirkninger, som er blevet indberettet med andre methylphenidat-formuleringer. Hvis frekvenserne af bivirkningerne ved methylphenidat depottabletter 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).

| **System­organ­klasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| **Frekvens** |
| **Meget almin-delig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion#, sinuitis# |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Anæmi†, leukopeni†, trombocy­topeni, trombo-cytopenisk purpura | Pancytopeni |
| **Immun-systemet** |  |  | Overføl­som­heds­reak­tioner såsom angioneuro­tisk ødem, anafylaktis­ke reaktio­ner, aurikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus, udslæt og eruptioner |  |  |  |
| **Metabo­lisme og ernæring\*** |  | Anoreksi, nedsat appetit†, moderat nedsat vægt- eller højdeøgning ved langvarig anvendelse hos børn\* |  |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrel­ser\*** | Søvn­løs­hed, nervøsitet | Affekt-labilitet, 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, selvmords-forestillinger\*, ændret humør, rastløshed†, grådlabilitet, forværring af forud eksiste-rende tics ved Tourettes syndrom\*, logorrhea, hypervigilitet,søvnforstyr-relser | Mani\*†, desorientering, libidoforstyrrelser, konfus tilstand† | Selvmords­forsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)\* †, forbigående nedtrykthed\*, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokuse­ring† | Vrangforestil­linger\*†, tanke­forstyr-relser\*, afhængighed. Tilfælde af misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse. |
| **Nervesyste­met** | Hoved-pine | Svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, døsighed, paræstesi#, spændings­hovedpine# | Sedation, tremor†, letargi# |  | Krampe, koreatiske bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, malignt neuroleptika-syndrom (rapporterne var dårligt dokumenteret og i største­delen af disse sager modtog patienten også andre lægemidler, så methyl-phenidats rolle er ikke kendt). | Cerebro-vaskulære sygdomme\*† (herunder vaskulitis, cerebral hæmoragi og cerebrovas-kulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal krampeanfald\*, migræne†, stammen |
| **Øjne** |  | Akkommodationsforstyrrelser# | Sløret syn†, tørre øjne# | Akkommodationsbesvær, 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†, Raynauds fænomen |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste, orofaryngeale smerter | Dyspnø† |  |  | Epistaxis |
| **Mave-tarm- kanalen** | Kvalme†, mundtørhed† | Smerter i øvre abdomen, diarré, abdominale gener, opkastning, dyspepsi#   | Forstoppelse† |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjet alanin-aminotransferase# | Forhøjede leverenzymer |  | 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, lægemiddel-induceret 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 og 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.

† Bivirkning fra kliniske forsøg hos voksne patienter, som blev indberettet med en højere 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

**4.9 Overdosering**

 Ved behandling af overdosering bør der tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat fra formuleringer med forlænget virkningsvarighed.

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 mod overdosering af 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. I tilfælde af hyperpyreksi kan det være nødvendigt med ekstern afkøling.

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

**4.10 Udlevering**

 A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Mehylphenidat er mildt CNS-stimulerende. Den terapeutiske virkningsmekanisme ved ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) 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

I de pivotale kliniske forsøg blev methylphenidat depottabletter vurderet hos 321 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 med pædiatriske patienter viste, at effekten af methylphenidat depottabletter blev fastholdt indtil 12 timer efter dosering, når produktet blev taget en gang daglig om morgenen.

899 voksne med ADHD i alderen 18-65 år blev evalueret i tre dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 5-13 ugers varighed. Der er påvist en vis kortvarig effekt af methylphenidat depottabletter i dosisområdet 18-72 mg/dag, men der er ikke påvist en konsekvent effekt i længere tid end 5 uger. I et studie, hvor respons blev defineret som en reduktion på mindst 30 % fra baseline i den samlede score på Conners’ Adult ADHD Rating Scales (CAARS skalaen) efter 5 uger (endepunkt) og analyseret ud fra den forudsætning, at deltagere med manglende data ved sidste besøg var non-respondere, var andelen af patienter, der responderede på behandling med methylphenidat depottabletter i doser på 18, 36 eller 72 mg/dag, signifikant højere sammenlignet med placebo. I de to andre studier viste analyser ud fra den forudsætning, at deltagere med manglende data ved sidste besøg var non-respondere, at der var numeriske fordele ved methylphenidat depottabletter sammenlignet med placebo, men en statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, der overholdt de fastsatte responskriterier, blev ikke påvist for methylphenidat depottabletter sammenlignet med placebo.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Methylphenidat absorberes hurtigt. Efter oral indgift af methylphenidat depottabletter til voksne opløses tablettens belægning. Det giver en initial maksimal lægemiddel­koncentration efter ca. 1-2 timer. Indholdet af methylphenidat i det indre lægemiddellag frigives gradvist i løbet af de næste mange timer. De maksimale plasmakoncentrationer opnås efter ca. 6-8 timer, hvorefter plasmaniveauerne af methylphenidat gradvist reduceres. Indgift af methylphenidat depottabletter 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 fra methylphenidat depottabletter en gang daglig er sammenlignelig med konventionelle formuleringer med øjeblikkelig frigivelse.

Efter indgift af methylphenidat depottabletter 18 mg 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.h/ml) og t½ 3,5 ± 0,4 (t).

Der blev ikke observeret forskelle i farmakokinetikken af methylphenidat depottabletter efter enkeltdosering og gentaget dosering en gang daglig, hvilket tyder på, at der ikke er nogen væsentlig akkumulering af lægemidlet. Værdierne af AUC og t1/2 efter gentagen dosering en gang daglig ligner værdierne efter den første dosis methylphenidat depottabletter 18 mg.

Efter indgift af methylphenidat depottabletter i enkeltdoser på 18, 36 og 54 mg/dag til voksne var værdierne for methylphenidat dosisproportionale med hensyn til Cmax og AUC(0-inf).

Fordeling

Koncentrationerne af methylphenidat i plasma hos voksne aftager bieksponentielt efter oral indgift. Halveringstiden af methylphenidat hos voksne efter oral indgift af methylphenidat depottabletter var ca. 3,5 timer. Proteinbindingsgraden 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-phenyl-piperidin-eddikesyre (PPA, ca. 50 gange niveauet af det uforandrede stof), der kun har lidt eller ingen farmakologisk aktivitet. Baseret på metabolismen til PPA ligner metabolismen af methylphenidat depottabletter en gang daglig hos voksne metabolismen af methylphenidat tre gange daglig. Metabolismen af methylphenidat depottabletter er stort set ens ved enkelt og gentagen dosering en gang daglig.

Elimination

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

Efter oral dosering 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 en fedtholdig morgenmad eller på tom mave.

Særlige patientgrupper

*Køn*

Hos raske voksne var de gennemsnitlige, dosisjusterede AUC(0-inf)-værdier af 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) konsekvent på tværs af etniske grupper. Patientantallet kan imidlertid have været utilstrækkeligt til at påvise etniske variationer i farmakokinetikken.

*Alder*

Farmakokinetikken af methylphenidat depottabletter er ikke undersøgt hos børn under 6 år. Hos børn i alderen 7-12 år var farmakokinetikken af methylphenidat depottabletter efter indgivelse af 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.h/ml.

*Nyreinsufficiens*

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

*Leverinsufficiens*

Der er ingen erfaring med brug af methylphenidat depottabletter hos patienter med leverinsufficiens.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Karcinogenicitet

I livstidsstudier af karcinogenicitet i rotter og mus, blev der set en øget forekomst af maligne levertumorer hos hanmus alene. Betydningen af dette resultat for mennesker er ukendt.

Methylphenidat påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten i lave kliniske doser.

Graviditet - embryonal/føtal udvikling

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lægemiddellag

Polyethylenoxid

Ravsyre

Povidon (K25)

Butylhydroxytoluen

Stearinsyre

Fremdrivningslag

Polyethylenoxid

Natriumchlorid

Povidon (K25)

Butylhydroxytoluen

Rød jernoxid (E172)

Stearinsyre

Membranlag

Celluloseacetat

Poloxamer 188

Lægemiddelovertræk

Hypromellose

Ravsyre

Filmovertræk

Filmovertræksblanding består af:

- Lactosemonohydrat

- Hypromellose

- Titandioxid (E171)

- Macrogol 4000

*Derudover indeholder 18 mg depottabletter*

Gul jernoxid (E172)

*Derudover indeholder 54 mg depottabletter*

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

Efter første åbning af beholderen

Skal anvendes inden for 6 måneder.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter første åbning, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets polyethylen (HDPE)-beholder med børnesikret polypropylen-lukke (PP-skruelåg) med tørrekapsel.

Pakningsstørrelser

28 og 30 depottabletter.

Multipakning med 60 (2×30) og 90 (3×30) depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**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**

 Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 18 mg: 48096

36 mg: 48097

54 mg: 48098

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. marts 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 26. januar 2024