

 8. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidate ”Viatris”, depottabletter**

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

 28778

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methylphenidate ”Viatris”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Methylphenidate ”Viatris” 18 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 18 mg methylphenidathydrochlorid (svarende til 15,57 mg methylphenidat)

*Methylphenidate ”Viatris” 27 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 27 mg methylphenidathydrochlorid (svarende til 23,35 mg methylphenidat)

*Methylphenidate ”Viatris” 36 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 36 mg methylphenidathydrochlorid (svarende til 31,13 mg methylphenidat)

*Methylphenidate ”Viatris” 54 mg depottabletter*

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

*Methylphenidate ”Viatris” 18 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 12,3 mg saccharose.

*Methylphenidate ”Viatris” 27 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 15,0 mg saccharose.

*Methylphenidate ”Viatris” 36 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 24,6 mg saccharose.

*Methylphenidate ”Viatris” 54 mg depottabletter*

En depottablet indeholder 36,9 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

*Methylphenidate ”Viatris” 18 mg depottabletter*

Gullige til gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, som måler 6,3 mm.

*Methylphenidate ”Viatris” 27 mg depottabletter*

Gule, aflange, bikonvekse filmovertrukne tabletter med målene 10,3×4.8 mm med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

*Methylphenidate ”Viatris” 36 mg depottabletter*

Hvide til off-white, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med målene 11,3×5,3 mm med delekærv på begge sider.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

*Methylphenidate ”Viatris” 54 mg depottabletter*

Rødlige til røde, aflange, bikonvekse filmovertrukne tabletter med målene 13,3×6,4 mm med delekærv på begge sider.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

ADHD (Attention-deficit hyperactivity disorder)

Methylphenidate ”Viatris” er indiceret som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) til børn over 6 år og voksne, når afhjælpende tiltag alene har vist sig at være 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

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. Det er ønskeligt med bekræftelse fra en tredjepart, og en diagnose kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt, og kan ikke diagnosticeres på baggrund af en enkelt diagnostisk test. 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 eventuelt være svækket.

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal være baseret på en meget grundig vurdering af 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.

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 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.**

Screening før behandling

Hos voksne, der ikke tidligere har fået methylphenidat, 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.

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 pkt. 4.4).

- Blodtryk og puls skal kontrolleres og anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og derefter minimum hver 6. måned;

- Hos børn skal højde, vægt og appetit registreres minimum hver 6. måned på en vækstkurve;

- Hos voksne skal vægt kontrolleres jævnligt;

- 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.

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

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

Den maksimale daglige dosering af Methylphenidate ”Viatris” er 54 mg hos børn.

Den maksimale daglige dosering af Methylphenidate ”Viatris” er 72 mg hos voksne.

**Dosering**

*Børn*

*Børn, der ikke tidligere har fået methylphenidat:*

Methylphenidate ”Viatris”er ikke indiceret til alle børn med ADHD-syndrom. Det kan være tilstrækkeligt at anvende lavere doser af korttidsvirkende methylphenidatformuleringer til behandling af børn, 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 ”Viatris”til børn, der ikke aktuelt tager methylphenidat, eller til børn, der tager andre stimulerende stoffer end methylphenidat, er 18 mg én gang daglig.

*Voksne*

*Voksne, der ikke tidligere har fået methylphenidat:*

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

*Patienter, der aktuelt tager methylphenidat*

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

**Tabel 1: Anbefalet dosisskift fra andre methylphenidathydrochloridregimer, hvor muligt, til Methylphenidate ”Viatris”**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tidligere daglig dosis af methylphenidathydrochlorid** | **Anbefalet dosis af Methylphenidate ”Viatris”**  |
| 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 |
| 20 mg methylphenidat tre gange daglig | 72 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

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. Hos børn og unge seponeres behandling med methylphenidat 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 patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent.

Dosisreduktion og seponering

Hvis symptomerne ikke forbedres i løbet af en måned efter passende dosisjusteringer, 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

*Ældre*

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt. Methylphenidate ”Viatris” er ikke blevet undersøgt hos ADHD-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 klarlagt.

Administration

Methylphenidate ”Viatris” er til oral anvendelse en gang dagligt om morgenen.

Methylphenidate ”Viatris” kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

*Methylphenidate ”Viatris” 18 mg depottabletter*

Methylphenidate ”Viatris” skal synkes hel med rigeligt væske og må ikke tygges, opdeles eller knuses (se pkt. 4.4).

*Methylphenidate ”Viatris” 27 mg, 36 mg og 54 mg depottabletter*

Tabletten kan deles i to lige store doser. Methylphenidate ”Viatris” skal synkes med rigeligt væske og må ikke tygges 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 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 stoffet, skal være baseret 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 brug (over 12 måneder)

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. Hos børn og unge seponeres behandling med methylphenidat 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 ”Viatris” er ikke blevet undersøgt hos ADHD-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 tilstedeværelsen af hjertesygdom. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere specialist-vurdering af hjertet. Patienter, som får symptomer såsom palpitationer, brystsmerter udløst af anstrengelse, uforklarlig besvimelse, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under behandling med methylphenidat, skal omgående have hjertet undersøgt af en specialist.

Analyser af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, som anvendte methylphenidat oftere oplever ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. Stigninger i diastoliske og systoliske blodtryksværdier sås også i kliniske forsøgsdata fra voksne ADHD-patienter. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt. Muligheden for kliniske komplikationer kan ikke udelukkes grundet de virkninger, der blev observeret i data fra kliniske studier – især hvis behandlingen af barnet/den unge fortsatte ind i voksenalderen. **Forsigtighed er nødvendig ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan kompromitteres ved stigning i blodtryk eller hjertefrekvens.** Se pkt. 4.3 for tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret.

**Kardiovaskulær status skal monitoreres omhyggeligt. Blodtryk og puls skal anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum 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 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, apopleksi og myokardieinfarkt er rapporteret hos voksne, der tog stimulerende 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 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. 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). 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. Aggressiv adfærd er rapporteret hos patienter i behandling 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, 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 rapporteret hos patienter som behandles med methylphenidat (se pkt. 4.8). Methylphenidat er ligeledes associeret med forværring af forud eksisterende angst, agitation eller anspændthed. Angst førte 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. Vægttab er blevet rapporteret ved behandling af voksne med methylphenidat (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 overvåges 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.

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 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 doseringen 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. Atleter skal gøres opmærksomme på, at dette lægemiddel kan medføre en positiv reaktion på antidopingtest.

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 (se pkt. 4.8).

Potentiale for gastrointestinal obstruktion

Da methylphenidat 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-tarmkanalen (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.

*Methylphenidate ”Viatris” 18 mg depottabletter*

På grund af depotformuleringen af tabletten må Methylphenidate ”Viatris” kun anvendes af patienter, der kan sluge tabletten hele. Patienterne bør underrettes om, at methylphenidat "Mylan" skal sluges helt ved hjælp af rigeligt væske. Tabletterne må ikke tygges, opdeles eller knuses.

*Methylphenidate ”Viatris” 27 mg, 36 mg og 54 mg depottabletter*

Tabletten kan deles i to lige store doser. Patienten skal informeres om, at Methylphenidate ”Viatris” skal synkes hele med rigeligt væske. Tabletterne må ikke tygges eller knuses.

Methylphenidate ”Viatris” indeholder saccharose og natrium.

Patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel bør ikke anvende dette lægemiddel.

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

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

Farmakokinetisk interaktion

Det vides ikke, hvordan methylphenidat påvirker plasmakoncentrationerne af lægemidler, som administreres samtidig. 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 (eller for coumarin, koagulationstider).

Farmakodynamiske interaktioner

*Antihypertensive lægemidler*

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

*Lægemidler, der øger blodtrykket*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som bliver behandlet med methylphenidat og andre aktive substanser, 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).

*Alkohol*

Alkohol kan forværre CNS-bivirkningerne af psykofarmaka, herunder methylphenidat. *In vitro*‑data antyder, at alkoholkoncentrationer over 10 % øger den kumulative frigivelse af MPH fra methylphenidat. Den kliniske relevans af dette fund, for så vidt angår MPH‑eksponering efter oral indtagelse af methylphenidat i kombination med alkohol, kendes ikke. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen.

Serotonerge lægemidler

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

*Halogenerende anæstetika*

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

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

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

*Dopaminerge lægemidler*

Der bør udvises forsigtighed, når methylphenidat administreres samtidig med dopaminerge lægemidler, inklusive antipsykotika.

Da methylphenidat i overvejende grad virker ved at øge ekstracellulære dopaminniveauer, kan methylphenidat være forbundet med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres samtidigt med direkte eller indirekte dopaminagonister (herunder DOPA og tricyc-liske 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 kun påvist reproduktionstoksicitet ved brug af toksiske doser hos moderen (se pkt. 5.3).

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

Amning

Metylphenidat udskilles i modermælk. Ifølge rapporter baseret på prøver fra fem mødres brystmælk resulterede methylphenidatkoncentration i modermælk i doser hos spædbørn på 0,16% til 0,7% af den vægtjusterede dosis i moderen, og et forhold mellem modermælk og modernes plama 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 ammede 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 humane data om methylphenidats indvirkning på fertiliteten. Der er ikke observeret signifikante bivirkninger i prækliniske studier.

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

Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkomodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan 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 methylphenidathydrochlorid formuleringer. Hvis frekvenserne af bivirkningerne ved methylphenidat depottabletter og frekvenserne ved andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt.

Bivirkningerne hyppighed er defineret ved hjælp af følgende klassificering:

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).

| **System-organklasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| **Frekvens** |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Naso-faryngitis, øvre luftvejs­infektion#, sinuitis# |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  | Anæmi†, leukopeni†, trombocyto-peni, trombocytopenisk purpura | Pancytopeni |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsom-hedsreaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, aurikulær hævelse, bullous tilstande, exfoliative tilstande, urticaria, pruritus, udslæt og huderuptioner |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring\* |  | Anoreksi, nedsat appetit†, moderat nedsat vægtøgning eller højde 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#, bruksisme#, panikangst#,Bruxismus^ | Psykotiske sygdomme\*, hallucination\* (auditiv, visuel eller taktil), vrede, selvmords­forestillin­ger\*, ændret humør, rastløshed†, grådlabilitet, forværring af forudeksiste-rende tics ved Tourettes syndrom\*, logorré, hypervigilitet,søvnforstyrrelser | Mani\*†, desoriente-ring, libidoforstyrrelse, konfus tilstand† | Selvmords-forsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)\*†, forbigående nedtrykthed, unormale tanker, apati†, repetitiv adfærd, overfokusering | Vrangforestillinger\*†, tankefor-styrrelser\*, afhængighed. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse. |
| Nerve-systemet | Hoved­pine | Svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, døsighed, paræstesi#, spændings­hovedpine# | Sedation, tremor†, letargi# |  | Krampeanfald, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager fik patienten også andre lægemidler, så methyl-phenidats rolle er ikke kendt). | Cerebrovasku-lære sygdom-me\*† (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovas-kulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal krampe­anfald\*, migræne†, dysfemi |
| Øjne |  | Akkomodations­forstyrrelser# | Sløret syn†, tørre øjne# | Akkomoda-tionsbesvær, synstab, diplopi |  | Mydriasis |
| Øre og labyrint |  | Vertigo# |  |  |  |  |
| Hjerte\* |  | Arytmier, takykardi, palpitationer | Brystsmerter | Angina pectoris | Hjertestop, myokardie-infarkt | Supraventri­kulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasysto­ler†, ekstrasystoler† |
| Vaskulære sygdomme\* |  | Hypertension | Hedeture# |  | Cerebral arteritis og / eller okklusion, perifer kuldefølelse†, Raynauds fænomen |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste, orofaryngeale smerter | Dyspnø† |  |  | Epistaxis |
| Mave-tarm-kanalen |  | Smerter i øvre abdomen, diarré, kvalme†, abdominale gener, opkastning, mundtørhed†, dyspepsi# | Forstoppelse† |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjet 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 lidelser, 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 og vedvarende erektion\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn\*, træthed†, irritabilitet#, nervøsitet#, asteni#, tørst# | Smerter i thorax |  | Pludselig hjertedød\* | Brystgener†, hyperpyreksi |
| Undersøgelser |  | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis en stigning)\*, vægttab\* | Hjertemislyd\* |  | Reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal |  |

\* Se pkt. 4.4.

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

† 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 overdosering bør der tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat i denne formulering.

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 aktiveret kul er ikke 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: Psykoanaleptika, centralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Mehylfenidat 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

*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 dosering, når produktet blev taget en gang daglig om morgenen.

*Voksne*

Der er påvist kortvarig effekt af methylphenidat depottabletter i dosisområdet 18‑72 mg/dag. 1523 voksne med ADHD i alderen 18-65 år blev evalueret i fem dobbeltblindede, placebokontrollerede 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 Conner’s Adult ADHD Rating Scales (CAARS), 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 methylphenidat depottabletter 72 mg/dag, men ikke methylphenidat depottabletter 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 methylphenidat depottabletter-dosis 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 statistisk 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 studie 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 en enkelt oral indgift viser flerenheds depotformuleringen (bestående af en IR og en PR fraktion) bifasisk methylphenidat frigivelsesprofil. Komponenten for umiddelbar udløsning giver en initial maksimal plasma­koncentration efter 1-2 timer og fraktionen for depotformulering giver et andet toppunkt for plasmakoncentrationen efter ca. 6-8 timer, hvorefter niveauerne af methylphenidat i plasma 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 én gang daglig er generelt sammenlignelig med konventionelle formuleringer med øjeblikkelig frigivelse administreret tre gange daglig.

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

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

Baseret på det indsendte bioækvivalensstudie anses methylphenidathydrochlorid 54 mg depottabletter at være bioækvivalent med originalproduktet Concerta® 54 mg Retardtabletten. Denne konklusion kan overføres til andre styrker i produktserien.

Efter indgift af methylphenidat depottabletter 54 mg én gang daglig under faste til 52 voksne var de gennemsnitlige farmakokinetiske parametre: AUC(0-2,5 t) 12,95 ng/ml\*t og AUC(2,5-24 t) 97,583 ng/ml\*t, Cmax(0-2,5 t) 6,6 ng/ml og Cmax(2,5-24 t) 11,2 ng/ml, tmax(0-2,5 t) 1,4 t og tmax(2,5-24 t) 5,3 t.

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

*Fordeling*

Plasmakoncentrationerne 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-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 én gang daglig hos voksne metabolismen af methylphenidat tre gange daglig. Metabolismen af methylphenidat depottabletter er stort set ens ved enkelt og gentagen dosering én gang daglig.

*Elimination*

Eliminationshalveringstiden for 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-fenyl-piperine eddikesyre er hovedmetabolitten i urin (60-90 %).

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

*Effekt af fødevarer*

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

*Særlige populationer*

*Køn*

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

*Race*

Hos raske voksne, som fik methylphenidat depottabletter, var dosisjusteret AUC(0-inf) konsistent på tværs af etniske grupper. Patientantallet kan imidlertid 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 ved 18, 36 og 54 mg (gennemsnit ±SD): Cmax henholdsvis 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 og 15,0 ± 3,8 ng/ml, Tmax henholdsvis 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1 og 9,1 ± 2,5 t, og AUC0-11,5 henholdsvis 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2 og 121,5 ± 37,3 ng\*t/ml.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen erfaringer med brugen af methylphenidat depottabletter til patienter med nyreinsufficiens. Efter oral indgift af radioaktivt mærket methylphenidat til 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 for methylphenidat depottabletter.

*Nedsat leverfunktion*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

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

Methylphenidat påvirker ikke reproduktionsevnen eller fertilitet i lave kliniske doser.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Saccharose kugler (saccharose, majsstivelse)

Hypromellose

Talcum

Ethylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Triethylcitrat

Hypromelloseacetatsuccinat

Carmellosenatrium

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Saltsyre (pH-justering)

*Methylphenidate ”Viatris” 18 mg depottabletter*

*Tabletovertræk:*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

Saltsyre (pH-justering)

*Methylphenidate ”Viatris” 27 mg depottabletter*

*Tabletovertræk:*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, gul (E172)

Saltsyre (pH-justering)

*Methylphenidate ”Viatris” 36 mg depottabletter*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Titandioxid (E171)

Saltsyre (pH-justering)

*Methylphenidate ”Viatris” 54 mg depottabletter*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Saltsyre (pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret PP-skruelåg.

Pakningsstørrelser:

28 depottabletter (ikke methylphenidat "Mylan" 27 mg depottabletter)

30 depottabletter

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Ireland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 18 mg: 52396

 27 mg: 55228

 36 mg: 52397

 54 mg: 52398

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. juli 2024