

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Concerta, depottabletter

**0. D.SP.NR.**  
21448

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Concerta

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

18 mg:

En depottablet indeholder 18 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver tablet indeholder 6,5 mg laktose.

36 mg:

En depottablet indeholder 36 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver tablet indeholder 16,7 mg laktose.

54 mg:

En depottablet indeholder 54 mg methylphenidathydrochlorid.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver tablet indeholder 7,6 mg laktose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Depottabletter

18 mg

Gul tablet formet som en kapsel med "alza 18" trykt med sort på den ene side.

36 mg

Hvid tablet formet som en kapsel med "alza 36" trykt med sort på den ene side.

54 mg

Brunrød tablet formet som en kapsel med "alza 54" trykt med sort på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Concerta anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) til børn over 6 år når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige. Behandlingen skal foretages under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme 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. En diagnose kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

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

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

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

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

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

#### Screening før behandling

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

### Fortløbende monitorering

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

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

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

### Dosering

#### *Dosistitrering*

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved begyndelse af behandlingen med Concerta. Dosistitrering bør startes ved den laveste mulige dosis.

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

Dosis kan justeres i trin på 18 mg. Dosisjusteringer kan fortsættes med intervaller på omkring en uge.

Den maksimale daglige dosering af CONCERTA er 54 mg.

#### *Patienter, der ikke tidligere har fået methylphenidat:*

Kliniske erfaringer med Concerta er begrænset hos disse patienter (se pkt. 5.1). Concerta er ikke indiceret til alle børn med ADHD-syndrom. Lavere doser af korttidsvirkende methylphenidatformuleringer kan anses at være tilstrækkeligt til behandling af patienter, 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 Concerta 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 allerede tager methylphenidat:*

Den anbefalede dosis Concerta til patienter, der allerede 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 methylphenidathydrochloridregimer, hvor muligt, til Concerta**

<b>Tidligere daglig dosis af methylphenidathydrochlorid</b>	<b>Anbefalet Concerta -dosis</b>
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 forbedring efter passende dosisjustering ikke er observeret i løbet af en måned, skal lægemidlet seponeres.

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

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

*Dosisreduktion og seponering*

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

*Voksne*

Hvis symptomerne hos unge fortsætter ind i voksenalderen, og de klart har haft gavn af behandlingen, kan det være relevant, at de fortsætter behandlingen, når de bliver voksne. Behandling med Concerta bør dog ikke indledes hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Ældre*

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

*Børn under 6 år*

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

Administration

Concerta skal sluges hel med væske og må ikke tygges, deles eller knuses (se pkt. 4.4).

Concerta kan indgives med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Concerta tages en gang daglig om morgenen.

### 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 monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5)
- Hyperthyreosis eller tyrotoksikose
- Diagnosticeret alvorlig depression eller anamnese med alvorlig depression, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsstruktur
- Diagnosticeret alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller anamnese med alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret)
- Forudeksisterende kardiovaskulære lidelser inklusive alvorlig hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopati, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearytmier og kanalopati (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler)
- Forudeksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormaliteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

#### Langvarig brug (over 12 måneder) til børn og unge

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

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

#### Voksne

Sikkerhed og virkning er ikke fastlagt for indledning af behandlingen hos voksne eller rutinemæssig fortsættelse af behandlingen efter 18 år. Hvis seponering af behandlingen hos en ung, der fyldte 18 år, ikke var vellykket, kan det være nødvendigt at fortsætte

behandlingen hos den nu voksne patient. Behovet for at fortsætte behandlingen hos disse voksne patienter bør evalueres årligt.

#### Ældre

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

#### Børn under 6 år

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

#### Kardiovaskulær status

Patienter, som er i betragtning til behandling med stimulerende lægemidler, skal have udført en detaljeret anamnese (herunder vurdering af familieanamnese i forhold til pludselig hjertedød eller uforklarlig død eller malign arytmie) 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, bryst smerter udløst af anstrengelse, uforklarlig besvimelse, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under behandling med methylphenidat, skal omgående have hjertet undersøgt af en specialist.

Analyser af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, som anvendte methylphenidat oftere oplever ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt. 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.**

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

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

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

### *Forkert brug og kardiovaskulære bivirkninger*

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

### Cerebrovaskulære sygdomme

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

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

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

### Psykiatriske sygdomme

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

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

### *Forværring af forud eksisterende psykotiske eller maniske symptomer*

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

### *Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer*

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

### *Aggressiv eller fjendtlig adfærd*

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. Aggression er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). Patienter behandlet med methylphenidat bør monitoreres nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere, om der er behov for justering af behandlingen hos

patienter, der oplever sådanne ændringer i adfærd, og være opmærksom på, at der kan være behov for op- eller nedtitrering af dosis. Afbrydelse af behandlingen kan overvejes.

#### *Selvmodstendens*

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

#### *Tics*

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

#### *Angst, agitation eller anspændthed*

Angst, agitation og anspændthed er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). Methylphenidat er også associeret med forværring af allerede eksisterende angst, agitation eller anspændthed, og angst ledte til seponering af methylphenidat hos nogle patienter. Klinisk evaluering for angst, agitation eller anspændthed bør gå forud for anvendelse af methylphenidat og patienterne bør **regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandling, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

#### *Typer af bipolar sygdom*

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

#### Vækst

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

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

**Væksten bør monitoreres under behandling med methylphenidat: højde, vægt og appetit skal kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en**



**vækstkurve.** Det kan være nødvendigt, at afbryde behandlingen midlertidigt hos patienter, som ikke vokser eller tager på i vægt som forventet.

### Anfald

Methylphenidat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi.

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

### Priapisme

Der er rapporteret om 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 serotonin syndrom 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 serotonin syndrom 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 serotonin syndrom.

### Misbrug, forkert brug og diversion

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

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

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

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

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

### Seponering

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

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

#### Træthed

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

#### Hjælpstoffer i Concerta

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, og er i det væsentlige natriumfrit.

#### Valg af methylphenidatformulering

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

#### Lægemedelscreening

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

#### Nyre- eller leverinsufficiens

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

#### Hæmatologiske virkninger

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

#### Potentiale for gastrointestinal obstruktion

Da Concerta tablet er ikke-deformerbar og ikke ændrer form i væsentlig grad i mave-tarmkanalen, 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 stoffer i ikke-deformerbare formuleringer med modificeret udløsning.

Grundet tablettens design med modificeret udløsning, bør Concerta kun anvendes til patienter, som er i stand til at synke tablettens hel. Patienterne bør informeres om, at Concerta skal synkes hel sammen med væske. Tabletterne bør ikke tygges, deles eller knuses. Medicinen er indeholdt i en ikke-absorberende skal, som er designet til at afgive stoffet ved en kontrolleret hastighed. Tabletskallen elimineres fra kroppen; patienter bør ikke blive bekymrede, hvis de lejlighedsvis observeres, at der er noget i deres afføring, der ligner en tablet.

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

### Farmakokinetisk interaktion

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

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

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

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Antihypertensive lægemidler*

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

#### *Lægemidler, der øger blodtrykket*

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

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

#### *Alkohol*

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

#### *Serotonerge lægemidler*

Der er rapporteret om serotonin syndrom 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 serotonin syndrom hurtigst muligt (se pkt. 4.4). Methylphenidat skal seponeres hurtigst muligt, hvis der er mistanke om serotonin syndrom.

#### *Halogenerende anæstetika*

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

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

Sikkerheden ved lang tids anvendelse af methylphenidat sammen med clonidin og andre centralt virkende alfa-2 agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

#### Dopaminerge lægemidler

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

## **4.6 Graviditet og amning**

### Fertilitet

Der er ikke observeret relevante virkninger i ikke-kliniske studier.

### Graviditet

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

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

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

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

### Amning

Methylphenidat udskilles i human mælk. Koncentrationen af methylphenidat i human mælken er blevet undersøgt i brystmælksprøver fra fem mødre. Resultatet viste methylphenidatkoncentrationer i human mælken svarende til spædbørnsdoser på 0,16 % til 0,7 % af den modervægtjusterede dosis, og et mælk til modermæssigt plasmaforhold på mellem 1,1 og 2,7.

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

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller om man skal seponere/undlade behandling med methylphenidat ved at medtænke fordelene ved amning for barnet og vigtighed af behandling med methylphenidat for kvinden.

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 tilrådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de påvirkes.

#### 4.8 Bivirkninger

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

##### Vurderet hyppighed

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Sjælden ( $\geq 1/10.000$  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
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Nasofaryn- gitis, øvre luftvejs- infektion <sup>#</sup> , sinuitis <sup>#</sup>				
<b>Blod og lymfesystem</b>					Anæmi <sup>†</sup> , leukopeni <sup>†</sup> , trombocyto- peni, trombo- cytopenisk purpura	Pancytopeni
<b>Immun- systemet</b>			Overfølsom- hedsreaktioner såsom angio- neurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidel- ser, eksfolia- tive lidelser, urticaria, pru- ritus, udslæt			

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
			og eruptioner			
<b>Metabolisme og ernæring*</b>		Anoreksi, nedsat appetit <sup>†</sup> , moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn*				
<b>Psykiske forstyrrel- ser*</b>	Søvnløshed , nervøsitet	Affekt-labilitet, aggression*, agitation*, angst* <sup>†</sup> , depression* <sup>#</sup> , irritabilitet, unormal opførsel, humørsvingnin- ger, tics*, initial insomni <sup>#</sup> , nedsat stemningsleje <sup>#</sup> , nedsat libido <sup>#</sup> , anspændthed <sup>#</sup> , tænderskæren , panikangst <sup>#</sup>	Psykotiske sygdomme*, hallucination* (auditiv, visuel eller taktil), vrede, selvmordsfore- stillinger*, ændret humør, rastløs-hed <sup>†</sup> , grådlabi-litet, forværring af forudeksiste- rende tics ved Tourettes syndrom*, logorré, hypervigilitet, Søvnforstyr- relser	Mani* <sup>†</sup> , desoriente- ring, libido- forstyrrelse, konfus tilstand <sup>†</sup>	Selvmords- forsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)* <sup>†</sup> , forbigående nedtrykthed*, unormale tanker, apati <sup>†</sup> , repetitiv adfærd, overfokusering	Vrangforestil- linger* <sup>†</sup> , tankeforstyr- relser*, afhængighed. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse.
<b>Nerve- systemet</b>	Hovedpine	Svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, døsighed, paræstesi <sup>#</sup> , spændings- hovedpine <sup>#</sup>	Sedation, tremor <sup>†</sup> , letargi <sup>#</sup>		Krampe, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rappor- terne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så	Cerebrovasku- lære sygdom- me* <sup>†</sup> (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovas- kulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal krampeanfald *, migræne <sup>†</sup> , stammen.

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
					methyl- phenidats rolle er ikke kendt).	
<b>Øjne</b>		Akkomoda- tionsforstyr- relser <sup>#</sup>	Sløret syn <sup>†</sup> , tørre øjne <sup>#</sup>	Akkomoda- tionsbesvær, synstab, diplopi		Mydriasis
<b>Øre og labyrint</b>		Vertigo <sup>#</sup>				
<b>Hjerte*</b>		Arytmier, takykardi, palpitationer	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestop, myokardie- infarkt	Supraventriku- lær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler <sup>†</sup> , ekstrasystoler <sup>†</sup>
<b>Vaskulære sygdomme*</b>		Hypertension	Hedeture <sup>#</sup>		Cerebral arteritis og/eller okklusion, perifer kulde <sup>†</sup> , Raynauds fænomen	
<b>Luftveje, thorax og media- stinum</b>		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspnø <sup>†</sup>			
<b>Mave-tarm- kanalen</b>		Smerter i øvre abdomen , diarré, kvalme <sup>†</sup> , abdominale gener, opkastning, mundtørhed <sup>†</sup> , dyspepsi <sup>#</sup>	Forstoppelse <sup>†</sup>			
<b>Lever og galdeveje</b>		Forhøjet alanin- aminotransfer- ase	Forhøjet leverenzym		Unormal leverfunktion herunder akut leversvigt og hepatisk koma, forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod <sup>†</sup>	

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		Alopeci, pruritus, udslæt, urticaria	Angioneuro- tisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande	Hyperhidro- se <sup>†</sup> , makuløst udslæt, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddel- induceret udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, mus- kelstramning- er <sup>#</sup> , muskel- spasmer <sup>#</sup>	Myalgi <sup>†</sup> , muskeltæk- ninger		Muskelkramper	Trismus <sup>^</sup>
Nyrer og urinveje			Hæmaturi, pollakisuri			Inkontinens
Det reproduk- tive system og mammae		Eretil dysfunktion <sup>#</sup>		Gynækomasti		Priapisme*, hyppigere og vedvarende erektion*
Almene symptomer og reaktion- er på admi- nistrations- stedet		Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn*, træthed <sup>†</sup> , irritabilitet <sup>#</sup> , nervøsitet <sup>#</sup> , asteni <sup>#</sup> , tørst <sup>#</sup>	Smerter i thorax		Pludselig hjertedød*	Brystgener <sup>†</sup> , hyperpyreksi
Undersøgel- ser		Ændringer i blodtryk eller hjerterefrekvens (sædvanligvis en stigning)*, vægttab*	Hjertemislyd*		Reduceret trombocytal, unormal værdi for leukocytal	

\*Se pkt. 4.4.

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

<sup>†</sup>Hyppighed udledt af kliniske forsøg med børn og unge, mens der rapporteredes en større hyppighed i kliniske forsøg med voksne patienter.

<sup>^</sup>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



#### **4.9 Overdosering**

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

##### Tegn og symptomer

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

##### Behandling

Der er ingen specifik antidot ved overdosering med methylphenidat.

Behandlingen består af nødvendige understøttende tiltag.

Patienten skal beskyttes mod at gøre skade på sig selv og mod eksterne stimuli, der vil forstærke den overstimulering, som allerede er til stede. Effekten af aktivt kul er ikke blevet fastlagt.

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

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

#### **4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 BA 04. Centralt virkende sympatomimetika.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

##### Virkningsmekanisme

Methylphenidat-HCl er mildt CNS-stimulerende. Virkningsmekanismen 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-isomerene. D-isomerer er mere farmakologisk aktiv end l-isomerer.

##### Klinisk virkning og sikkerhed

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

Kliniske forsøg viste, at effekten af Concerta blev opretholdt 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 Concerta 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 Concerta 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 Concerta sammenlignet med placebo, men en statistisk signifikant forskel i andelen af patienter, der overholdt de fastsatte responskriterier, blev ikke påvist for Concerta sammenlignet med placebo.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

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

Efter indgift af Concerta 18 mg en gang daglig til 36 voksne var de gennemsnitlige farmakokinetiske parametre:  $C_{\max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{\max}$   $6,8 \pm 1,8$  (t),  $AUC_{\text{inf}}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.h/ml) og  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (t).

Der blev ikke observeret forskelle i farmakokinetikken for Concerta efter enkeltdosis og gentagen dosis en gang daglig, hvilket tyder på, at der ikke er nogen væsentlig akkumulering af lægemidlet. Værdierne for  $AUC$  og  $t_{1/2}$  efter gentagen dosis en gang daglig ligner værdierne efter den første dosis Concerta 18 mg.

Efter indgift af Concerta i enkeltdoser på 18, 36 og 54 mg/dag til voksne var værdierne for methylphenidat dosisproportionale med hensyn til  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{inf}}$ .

### Fordeling

Koncentrationerne af methylphenidat i plasma hos voksne aftager biekspontielt efter oral indgift. Halveringstiden for methylphenidat hos voksne efter peroral indgift af Concerta 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-fenyl-piperidin eddikesyre (PPA, ca. 50 gange niveauet for det uforandrede stof), der kun har lidt eller ingen farmakologisk aktivitet. Baseret på metabolismen til PPA hos voksne ligner metabolismen af Concerta en gang daglig metabolismen af methylphenidat tre gange daglig. Metabolismen af Concerta indgivet en gang daglig ændres ikke ved gentagen dosering.

### Elimination

Eliminationshalveringstiden for methylphenidat hos voksne efter indgift af Concerta 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 Concerta blev indgivet efter en fedtholdig morgenmad eller på tom mave.

### Særlige patientgrupper

#### *Køn*

Hos raske voksne var de gennemsnitlige dosisjusterede  $AUC_{inf}$  værdier for Concerta 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 Concerta, var dosisjusteret  $AUC_{inf}$  konsekvent på tværs af etniske grupper. Patientantallet kan imidlertid have været utilstrækkeligt til at påvise etniske variationer i farmakokinetikken.

#### *Alder*

Farmakokinetikken for Concerta er ikke undersøgt hos børn under 6 år. Hos børn i alderen 7-12 år var farmakokinetikken for Concerta ved 18, 36 og 54 mg (gennemsnit  $\pm$  SD):  $C_{max}$  henholdsvis  $6,0 \pm 1,3$ ,  $11,3 \pm 2,6$  og  $15,0 \pm 3,8$  ng/ml,  $T_{max}$  henholdsvis  $9,4 \pm 0,02$ ,  $8,1 \pm 1,1$  og  $9,1 \pm 2,5$  t, og  $AUC_{0-11,5}$  henholdsvis  $50,4 \pm 7,8$ ,  $87,7 \pm 18,2$  og  $121,5 \pm 37,3$  ng.h/ml.

#### *Nyreinsufficiens*

Der er ingen erfaringer med brugen af Concerta 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 Concerta.

#### *Leverinsufficiens*

Der er ingen erfaringer med brugen af Concerta til patienter med leverinsufficiens.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

#### Karcinogent potentiale

I livstidsstudier af karcinogent potentiale 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

#### **18 mg**

Butylhydroxytoluene (E321)  
Celluloseacetat  
Hypromellose (E464)  
Fosforsyre, koncentreret  
Poloxamer 188  
Polyethylenoxid 200K og 7000K  
Povidon K29-32  
Natriumchlorid  
Stearinsyre  
Ravsyre  
Jernoxid, sort (E172)  
Jernoxid, gul (E172)

#### Filmovertræk

Jernoxid, gul (E172)  
Hypromellose (E464)  
Laktosemonohydrat  
Stearinsyre  
Titandioxid (E171)  
Triacetin

#### Klart overtræk

Carnaubavoks  
Hypromellose (E464)  
Makrogol 400

#### Tryk

Jernoxid, sort (E172)  
Hypromellose (E464)  
Propylenglykol

**36 mg**

Butylhydroxytoluene (E321)  
Celluloseacetat  
Hypromellose (E464)  
Fosforsyre, koncentreret  
Poloxamer 188  
Polyethylenoxid 200K og 7000K  
Povidon K29-32  
Natriumchlorid  
Stearinsyre  
Ravsyre  
Jernoxid, sort (E172)  
Jernoxid, gul (E172)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)  
Laktosemonohydrat  
Titandioxid (E171)  
Triacetin

Klart overtræk

Carnaubavoks  
Hypromellose (E464)  
Makrogol 400

Tryk

Jernoxid, sort (E172)  
Hypromellose (E464)  
Propylenglykol

**54 mg**

Butylhydroxytoluene (E321)  
Celluloseacetat  
Hypromellose (E464)  
Fosforsyre, koncentreret  
Poloxamer 188  
Polyethylenoxid 200K og 7000K  
Povidon K29-32  
Natriumchlorid  
Stearinsyre  
Ravsyre  
Jernoxid, sort (E172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, gul (E172)

Filmovertræk

Jernoxid, gul (E172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Hypromellose (E464)  
Laktosemonohydrat  
Titandioxid (E171)

Triacetin

Klart overtræk

Carnaubavoks  
Hypromellose (E464)  
Makrogol 400

Tryk

Jernoxid, sort (E172)  
Hypromellose (E464)  
Propylenglykol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.  
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Højdensitetspolyethylen-(HDPE)-beholder med børnesikret polypropylenlåg med en eller to poser tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 28 og 30 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
3460 Birkerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

18 mg: 42318  
36 mg: 42319  
54 mg: 42320

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. marts 2008

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. december 2020