



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 tablett indeholder 6,5 mg laktose.

36 mg:

En depottablet indeholder 36 mg methylphenidathydrochlorid.

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

54 mg:

En depottablet indeholder 54 mg methylphenidathydrochlorid.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Depottabletter

18 mg

Gul tablett 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 og voksne, når afhjælpende tiltag alene er 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. 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 methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer i forhold til barnets alder.

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

Særlige diagnostiske overvejelser 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 Concerta, 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.

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;
- Hos børn skal højde, vægt og appetit bør kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve;
- Hos voksne skal vægt kontrolleres jævnligt;
- Udvikling af nye eller forværring af forudeksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

Patienterne skal overvåges for risikoen for diversion (ulovlig distribution), forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Dosistitrering

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved begyndelse af behandlingen med methylphenidat. 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 hos børn.

Den maksimale daglige dosering af Concerta er 72 mg hos voksne.

Dosering

Børn

Børn, der ikke tidligere har fået methylphenidat:

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

Voksne

Voksne, der ikke tidligere har fået methylphenidat:

Concerta 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 Concerta 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 allerede tager methylphenidat:

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

TABEL 1**Anbefalet dosisskift fra andre methylphenidathydrochloridregimer, hvor muligt, til Concerta**

Tidligere daglig dosis af methylphenidathydrochlorid	Anbefalet Concerta -dosis
5 mg methylphenidat tre gange daglig	18 mg en gang daglig
10 mg methylphenidat tre gange daglig	36 mg en gang daglig
15 mg methylphenidat tre gange daglig	54 mg en gang daglig
20 mg methylphenidat tre gange daglig	72 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

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

Særlige populationer

Ældre

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

Concerta er til oral anvendelse én gang dagligt om morgenen.

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for methylphenidat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Glaukom
- Fæokromocytom
- Under behandling med ikke-selektive, irreversible 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 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 have omhyggelig og kontinuerlig monitorering i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær tilstand, vækst (børn), vægt, appetit, udvikling af nye psykiatriske 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), bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Ældre

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

Analysen 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, arytmie 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

Pludselig død er rapporteret i forbindelse med brugen af lægemidler som stimulerer centralnervesystemet i normale doser hos patienter, 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 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 for cerebrovaskulære tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret. Patienter med yderligere risikofaktorer (såsom kardiovaskulær sygdom i anamnesen, samtidig behandling med lægemidler der øger blodtrykket) bør efter påbegyndt behandling med methylphenidat undersøges for neurologiske tegn og symptomer ved hver konsultation.

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden særegen reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er begrænset evidens for, at patienter med højere risiko kan identificeres, og initial indsættelse af symptomer, kan være den første indikation på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, som i høj grad er baseret på mistanke, kan fordre hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, som udvikler nye neurologiske symptomer, som er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under behandling med methylphenidat. Disse symptomer kan omfatte alvorlig hovedpine, følelsesløshed, 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. Før behandling med methylphenidat indledes, skal patienten undersøges for eventuelle psykiatriske lidelser, og der skal indhentes en familieanamnese vedrørende psykiatriske sygdomme (se pkt. 4.2). Der bør ikke gives methylphenidat 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 adfærdændringerne og tankeforstyrrelse.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/taktil/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos patienter uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer, bør en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være relevant.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

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

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 (se pkt. 4.8). Familieanamnese skal vurderes og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom skal gå forud for brugen af methylphenidat. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. **Monitorering bør forekomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Angst, agitation eller anspændthed

Angst, agitation og anspændthed er blevet indberettet for patienter behandlet med methylphenidat (se pkt. 4.8). Methylphenidat er også associeret med forværring af allerede eksisterende angst, agitation eller anspændthed. Angst har ledt til seponering af methylphenidat hos nogle patienter. Klinisk evaluering for angst, agitation eller anspændthed bør gå forud for anvendelse af methylphenidat og patienterne bør **regelmæssigt monitoreres for 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 fremskyn-delse 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. Vægttab er blevet rapporteret ved behandling af voksne med methylphenidat (se pkt. 4.8).

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. 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 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 diversion (ulovlig distribution), 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.

Hjælpestoffer 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.

Lægemiddelscreening

Dette produkt indeholder methylphenidat, hvilket 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 seponering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

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 tabletten 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. *In vitro*-data antyder, at alkoholkoncentrationer over 10 % øger den kumulative frigivelse af MPH fra Concerta-tabletter. Den kliniske relevans af dette fund, for så vidt angår MPH-eksponering efter oral indtagelse af Concerta i kombination med alkohol, kendes ikke. 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 blodtrykstigning 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 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 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra et kohortestudie af i alt ca. 3 400 graviditeter eksponeret i første trimester tyder ikke på en øget risiko for fødselsdefekter overordnet set. Der var en lille stigning i forekomsten af hjertemisdannelser (puljet justeret relativ risiko, 1,3; 95 % CI, 1,0-1,6) svarende til 3 yderligere spædbørn født med kongenitte hjertemisdannelser for hver 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 udskydelse 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 vægttab 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 am-mende 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 be-handling med methylphenidat for kvinden.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsigthed og synsforstyrrelser, inklusive akkomodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i moderat grad. 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 klini-ske forsøg med børn, unge og voksne og efter markedsføring, samt bivirkninger, som er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochlorid-formuleringer. Hvis bivirknin-gerne med Concerta og frekvenserne med andre methylphenidat-formuleringer var forskel-lige, 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 $< 1/100$)

Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjældent ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget al- mindelig	Almindelig	Ikke alminde- lig	Sjælden	Meget sjæl- den	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion [#] , sinusitis [#]				
Blod og lymfesystem					Anæmi [†] , leukopeni [†] , trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner såsom angio-neurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus, udslæt og eruptioner			
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 [#] , tænderskæren [^] , panikangst [#]	Psykotiske sygdomme*, hallucination* (auditiv, visuel eller taktil), vrede, selvmordsforestillinger*, ændret humør, rastløshed [†] , grådlibilitet, forværring af forudeksisterende tics ved Tourettes syndrom*,	Mani* [†] , desorientering, libidoforstyrrelse, konfus tilstand [†] , obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) og symptomer (herunder trikotillomani, tvangstanker, tvangshandlinger)	Selvmodsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)* [†] , forbigående nedtrykthed*, unormale tanker, apati [†]	Vrangforestillinger* [†] , tankeforstyrrelser*, afhængighed. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse.

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget al- mindelig	Almindelig	Ikke alminde- lig	Sjælden	Meget sjæl- den	Ikke kendt
			logorré, hy- pervigilitet, Søvnforstyr- relser			
Nervesyste- met	Hovedpine	Svimmelhed, dyskinesi, psy- komotorisk hyperaktivitet, døsighed, paræstesi [#] , spændingsho- vedpine [#]	Sedation, tre- mor [†] , letargi [#]		Krampe, koreo- atetoide bevæ- gelser, reversi- bel iskæmisk neurologisk deficit, Neuro- leptisk malignt syndrom (NMS; rappor- terne var dårligt dokumenteret og i størstede- len af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så methyl- phenidats rolle er ikke kendt).	Cerebrovasku- lære sygdom- me* [†] (herun- der vaskulitis, cerebral hæ- morrhage og cerebrovas- kulære hæn- delser, cereb- ral arteritis, cerebral ok- klusion), grand mal krampeanf- ald*, migræ- ne [†] , stammen.
Øjne		Akkomodati- onsforstyrrel- ser [#]	Sløret syn [†] , tørre øjne [#]	Akkomoda- tionsbesvær, synstab, diplopi		Mydriasis
Øre og laby- rint		Vertigo [#]				
Hjerte*		Arytmier, taky- kardi, palpitati- oner	Brystsmerter	Angina pec- toris	Hjertestop, myokardie- infarkt	Supraventriku- lær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler [†] , ekstrasystoler [†]
Vaskulære sygdomme*		Hypertension	Hedeture [#]		Cerebral arteri- tis og/eller ok- klusion, perifer kulde [†] , Raynauds fæ- nomen	
Luftveje, thorax og media- stinum		Hoste, orofa- ryngeale smer- ter	Dyspnø [†]			Epistaxis
Mave-tarm-		Smerter i øvre	Forstoppelse [†]			

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget al- mindelig	Almindelig	Ikke alminde- lig	Sjælden	Meget sjæl- den	Ikke kendt
kanalen		abdomen, diar- ré, kvalme [†] , abdominale gener, opkast- ning, mundtør- hed [†] , dyspepsi [#]				
Lever og galdeveje		Forhøjet alanin- aminotransfer- ase	Forhøjet lever- enzym		Unormal lever- funktion herun- der akut lever- svigt og hepa- tisk koma, for- højet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet biliru- bin i blod [†]	
Hud og sub- kutane væv		Alopeci, pruri- tus, udslæt, urticaria, hy- perhidrose [†]	Angioneuro- tisk ødem, bul- løse tilstande, eksfoliative tilstande	Makuløst udslæt, eryt- em	Erythema mul- tiforme, eksfo- liativ dermati- tis, lægemiddel- induceret ud- slæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, mus- kelstramning- er [#] , muskel- spasmer [#]	Myalgi [†] , mu- skeltræk-ninger		Muskelkramper	Trismus [^]
Nyrer og urinveje			Hæmaturi, pollakisuri			Inkontinens
Det repro- duk-tive system og mammar		Erektile dysfunk- tion [#]		Gynækomasti		Priapisme*, hyppigere og vedvarende erektion*
Almene symptomer og reaktion- er på admi- nistrations- stedet		Pyreksi, vækst- hæmning ved langvarig an- vendelse hos børn*, træthed [†] , irritabilitet [#] , nervøsitet [#] , asteni [#] , tørst [#]	Smerter i tho- rax		Pludselig hjer- tedød*	Brystgener [†] , hyperpyreksi
Undersøgel- ser		Ændringer i blodtryk eller hjerterefrekvens (sædvanligvis en stigning)*, vægttab*	Hjertemislyd*		Reduceret trombocytal, unormal værdi for leukocytal	

*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

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, muskeltrækkninger, kramper (eventuelt efterfulgt af koma), eufori, konfusion, hallucinationer, delirium, svedtendens, rødmen, hovedpine, hyperpyreksi, takykardi, palpitationer, hjertearytmier, hypertension, mydriasis og tørhed af slimhinder.

Behandling

Der er ingen specifik antidot ved overdosering med methylphenidat.

Behandlingen består af nødvendige understøttende tiltag.

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

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

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

4.10 Udlevering

A§4

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Børn

I de pivotale kliniske forsøg blev Concerta 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 Concerta blev opretholdt indtil 12 timer efter dosering, når produktet blev taget en gang daglig om morgenen.

Voksne

Der er påvist kortvarig effekt af Concerta i dosisområdet 18-72 mg/dag. 1 523 voksne med ADHD i alderen 18-65 år blev evalueret i fem dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 5-13 ugers varighed. Concerta 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 Concerta 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 Concerta 72 mg/dag, men ikke Concerta 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 Concerta-dosis i forhold til placebo (studie 1: -10,6 for Concerta versus -6,8 for placebo; studie 2: -16,9 for Concerta versus -12,0 for placebo). I det tredje studie med fleksible doser (studie 3) viste Concerta 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 Concerta-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 Concerta-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 Concerta-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 Concerta 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 Concerta, 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 Concerta 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 middellændring på -18,7 ved det sidste besøg. I et tredje langvarigt studie på 48 uger, hvor voksne med ADHD fik Concerta 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 Concerta evalueret i et 52-ugers åbent studie hos deltagere som tidligere havde gennemført et kortvarigt placebokontrolleret forsøg og en kortvarig åben forlængelse. Voksne med ADHD, som fik Concerta med en middel slutdosis på 53,8 mg/dag, viste stabil virkning over tid på reduktion af ADHD-symptomer. Investigatorevalueret CAARS forbedredes i løbet af den åbne fase og var lavere ved endepunktet (middel fald på 1,9 fra baseline).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Methylphenidat absorberes hurtigt. Efter oral indgift af Concerta til voksne opløses tabletens 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_{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 18-72 mg/dag til voksne var værdierne for methylphenidat dosisproportionale med hensyn til C_{\max} og AUC_{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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenet potentiale

I livstidsstudier af karcinogenet 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)

Filmovertæk

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 Emballagetype 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 bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-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

25. marts 2025