

13. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Medanef, tabletter**

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

29418

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Medanef

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 5 mg methylphenidathydrochlorid.

En tablet indeholder 10 mg methylphenidathydrochlorid.

En tablet indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

5 mg: Hvid, rund, flad tablet mærket med "RU" på den ene side og "5" på den anden side, ca. 6 mm i diameter.

10 mg: Hvid, rund, flad tablet med delekærv og mærket med "RU 10" på den ene side, ca. 7 mm i diameter.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

20 mg: Hvid, rund, flad tablet med delekærv og mærket med "RU 20" på den ene side, ca. 9 mm i diameter.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)**

Medanef er indiceret som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder) til børn i alderen 6 år og derover, når afhjælpende tiltag alene har vist sig at være utilstrækkelige. Behandlingen skal foretages under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn. Diagnosticeringen skal foretages i overensstemmelse med DSM-IV-kriterier eller retningslinjerne i ICD-10 og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten. Diagnosticeringen kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

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

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

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

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Screening før behandling

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

Fortløbende monitorering

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

* Blodtryk og puls skal kontrolleres og anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og derefter minimum hver 6. måned
* Højde, vægt og appetit bør registreres minimum hver 6. måned på en vækstkurve
* Udvikling af nye eller forværring af forud eksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og derefter minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

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

Dosering

Medanef tages en eller to gange daglig.

Dosistitrering

Der skal udføres omhyggelig dosistitrering ved begyndelsen af behandlingen med methylphenidat.

Dosistitreringen bør startes ved den lavest mulige dosis.

Den maksimale daglige dosering af methylphenidat er 60 mg.

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

Pædiatrisk population over 6 år

Begyndelsesdosis er 5 mg 1 eller 2 gange daglig (f.eks. til morgenmad og frokost). Dosis og hyppigheden for indgivelse kan, hvis det er nødvendigt, øges i ugentlige trin på 5-10 mg i den daglige dosis. Doser over 60 mg anbefales ikke. Den totale daglige dosis bør administeres fordelt på to doser. Medanef er ikke indiceret til børn under 6 år.

For at undgå problemer med at falde i søvn bør den sidste dosis normalt ikke gives inden for 4 timer før sengetid.

Hvis effekten af lægemidlet aftager for tidligt i løbet af aftenen, kan adfærdsproblemer og/eller manglende evne til at falde i søvn recidivere. En mindre aftendosis kan muligvis afhjælpe dette.

Fordele og ulemper ved en lille aftendosis kontra problemer med at falde i søvn bør overvejes.

Langvarig (over 12 måneders) anvendelse til børn og unge

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

Dosisreduktion og seponering

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

Voksne

Methylphenidat er ikke beregnet til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre

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

Pædiatrisk population under 6 år

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

Nedsat leverfunktion

Methylphenidat er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Forsigtighed skal udvises hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Methylphenidat er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed skal udvises hos disse patienter.

Administration

Methylphenidat bør tages sammen med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Glaukom
* Fæokromocytom
* Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5)
* Hypertyreose eller tyrotoksikose
* Diagnosticeret svær depression eller svær depression i anamnesen, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, svære stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsforstyrrelse
* Diagnosticeret svær episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller svær episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) i anamnesen
* Forud eksisterende kardiovaskulære lidelser inklusive svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopatier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearytmier og kanalopatier (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler).
* Forud eksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormiteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde eller kendte risikofaktorer for cerebrovaskulære sygdomme.

**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 sværhedsgraden og varigheden 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 monitoreres omhyggeligt og kontinuerligt i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 vedrørende kardiovaskulær tilstand, vækst, appetit, udvikling af nye psykiatriske tilstande eller forværring af allerede eksisterende psykiatriske tilstande. De psykiatriske tilstande, der monitoreres for, er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske og vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og udtalt perseveration.

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

Voksne

Methylphenidat er ikke beregnet til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

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 arytmi) samt en fysisk undersøgelse, for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere specialist-vurdering af hjertet. Patienter, som får symptomer såsom palpitationer, brystsmerter udløst af anstrengelse, uforklarlig besvimelse, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under behandling med methylphenidat, skal omgående have hjertet undersøgt af en specialist.

Analyser af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, som anvendte methylphenidat oftere oplever ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. 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. **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.

**Den kardiovaskulære 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***

Der er rapporteret om pludselig død i forbindelse med brug af CNS-stimulerende lægemidler i normale doser hos børn, nogle med strukturelle misdannelser i hjertet eller andre alvorlige hjerteproblemer.

Selv om visse alvorlige hjerteproblemer i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, anbefales det ikke at anvende stimulerende stoffer til børn eller unge 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.

Forkert brug og kardiovaskulære bivirkninger

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

Cerebrovaskulære sygdomme

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

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden idiosynkratisk reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er ikke meget, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres, og indledende symptomer kan være det første tegn på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, baseret på en høj grad af mistanke, kan medføre hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Denne diagnose bør derfor overvejes hos enhver patient, som udvikler nye neurologiske symptomer, som er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under behandling med methylphenidat. Disse symptomer kan omfatte svær hovedpine, følelsesløshed, kraftesløshed, lammelser og svækkelse af koordination, syn, tale, sprog eller hukommelse.

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

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet af psykiatriske sygdomme og ADHD er almindeligt, og der skal tages højde herfor ved ordination af stimulerende midler. I tilfælde af pludseligt opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forud eksisterende psykiatriske symptomer, bør der ikke gives methylphenidat med mindre de gavnlige virkninger opvejer risiciene for patienten.

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

Forværring af forud eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

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

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos 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 det overvejes, om der er en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat, og det kan være relevant at seponere behandlingen.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomst eller forværring af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. Patienter i behandling med methylphenidat bør monitoreres nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere, om der er behov for justering af behandlingen hos patienter, der oplever sådanne ændringer i adfærd, og være opmærksom på, at der kan være behov for op- eller nedtitrering af dosis. Det kan overvejes at afbryde behandlingen.

Selvmordstendens

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

Tics

Methylphenidat er blevet forbundet med fremkomst eller forværring af motoriske og verbale tics. Der er også rapporteret om forværring af Tourettes syndrom. Familieanamnesen skal vurderes, og der skal foretages en klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos børn, inden behandlingen med methylphenidat indledes. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. **Monitorering bør forekomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Angst, agitation eller anspændthed

Methylphenidat er associeret med forværring af forud eksisterende angst, agitation eller anspændthed. Der skal foretages en klinisk evaluering af angst, agitation eller anspændthed forud for anvendelse af methylphenidat, og patienterne bør **regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandlingen, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Typer af bipolar sygdom

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

Vækst

Der er rapporteret om moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning ved langvarig anvendelse af methylphenidat hos børn. Virkningen af methylphenidat på den endelige højde og vægt er i øjeblikket ukendt og bliver undersøgt.

**Væksten bør monitoreres under behandling med methylphenidat: højde, vægt og appetit skal kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve.** Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen 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 hos patienter uden anfald og anormale EEG-værdier i anamnesen. Methylphenidat bør seponeres, hvis antallet af anfald stiger, eller hvis der opstår nye anfald.

Misbrug, forkert brug og brug til fornøjelse

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

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

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

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

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

Seponering

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

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

Træthed

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

Valg af methylphenidatformulering

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

Lægemiddelscreening

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

Nyre- eller leverinsufficiens

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

Hæmatologiske virkninger

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

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.

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

Farmakokinetisk interaktion

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

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

Indberetninger viser dog, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af coumarine antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoningenoptagshæmmere).

Når behandlingen med methylphenidat indledes eller seponeres, kan det være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og at kontrollere plasmakoncentrationer (eller for coumarin, koagulationstider).

Farmakodynamiske interaktioner

*Antihypertensive lægemidler*

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

*Lægemidler, der øger blodtrykket*

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

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

*Alkohol*

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

*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 anvendelsen af methylphenidat sammen med clonidin eller andre centralt virkende alfa-2-agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

*Dopaminerge lægemidler*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

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

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

Amning

Der er fundet methylphenidat i brystmælken hos kvinder, som blev behandlet med methylphenidat.

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

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af methylphenidat på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på fertiliteten i dyreforsøg.

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

Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkommodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger og rådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de får sådanne bivirkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser alle de bivirkninger, som er blevet observeret med methylphenidat under kliniske forsøg, og de bivirkninger, som er blevet indberettet med andre methylphenidathydrochlorid formuleringer. Hvis frekvenserne af bivirkningerne ved methylphenidat og frekvenserne ved andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt.

Bivirkningerne hyppighed er defineret ved hjælp af følgende klassificering:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

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

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** AlmindeligIkke almindelig | NasofaryngitisGastroenteritis3 |
| **Blod og lymfesystem** Meget sjældenIkke kendt | Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpuraPancytopeni |
| **Immunsystemet**Ikke almindelig | Overfølsomhedsreaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, aurikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus1, udslæt1 og huderuptioner |
| **Metabolisme og ernæring1**Meget almindeligAlmindelig | Nedsat appetit2Anoreksi, moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn1 |
| **Psykiske forstyrrelser1**Meget almindeligAlmindelig Ikke almindelig SjældenMeget sjældenIkke kendt | Insomni, nervøsitet3Anoreksi, affektlabilitet, aggression1, agitation1, angst1, depression1, irritabilitet, unormal opførsel, rastløshed2, søvnforstyrrelser2, nedsat libido3, angstanfald3, stress3, bruxismus4Psykotiske sygdomme1, auditive, visuelle eller taktile hallucinationer1\*, vrede, selvmordsforestillinger1, ændret humør, humørsvingninger, grådlabilitet, tics1, forværring af forud eksisterende tics eller Tourettes syndrom1, hypervigilitet, anspændthedMani1\*, desorientering, libidoforstyrrelserSelvmordsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)1\*, forbigående nedtrykthed1\*, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokusering Vrangforestillinger1\*, tankeforstyrrelser1\*, konfus tilstand, afhængighed, logorrhea. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse,  |
| **Nervesystemet**Meget almindeligAlmindelig Ikke almindelig Meget sjældenIkke kendt | HovedpineTremor2. svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyper-aktivitet, somnolensSedation, akatisi3Kramper, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk Malignt Syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så methylphenidats rolle er ikke kendt).Cerebrovaskulære sygdomme1 (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovaskulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal kramper1, migræne, dysphemi |
| **Øjne**Ikke almindelig Sjælden | Diplopi, sløret synAkkomodationsbesvær, mydriasis, synsforstyrrelser |
| **Hjerte1**AlmindeligIkke almindeligSjældenMeget sjældenIkke kendt | Arytmier, takykardi, palpitationer BrystsmerterAngina pectorisHjertestop, myokardieinfarktSupraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler |
| **Vaskulære sygdomme1**AlmindeligMeget sjælden | Hypertension, perifer kuldefølelse2Cerebral arteritis og/eller okklusion, perifer kuldefølelse, Raynauds fænomen |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** AlmindeligIkke kendt | Hoste, faryngolaryngeale smerter, dyspnø2Epistaxis  |
| **Mave-tarm-kanalen**Meget almindeligAlmindeligIkke almindelig | Kvalme2, mundtørhed2Abdominalsmerter, diarré, mavegener og opkastning. Disse forekommer normalt i starten af behandlingen og kan mildnes ved samtidig fødeindtagelse. Dyspepsi3, tandpine3Obstipation |
| **Lever og galdeveje** Ikke almindelig Meget sjælden | Stigning i leverenzymer Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma |
| **Hud og subkutane væv** AlmindeligIkke almindelig SjældenMeget sjælden | Hyperhidrose2, alopeci, pruritus, udslæt, urticariaAngioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande Makuløst udslæt, erytemErythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddel-induceret udslæt  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**AlmindeligIkke almindeligMeget sjældenIkke kendt | ArtralgiMyalgi, muskelstrækninger, muskelspænding3MuskelkramperTrismus4 |
| **Nyrer og urinveje** Ikke almindeligIkke kendt | HæmaturiInkontinens |
| **Det reproduktive system og mammae**SjældenIkke kendt | Gynækomasti Erektil dysfunktion, priapisme, hyppigere og vedvarende erektion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** AlmindeligIkke almindeligMeget sjældenIkke kendt | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn, træthed, tørst, nervøsitetBrystsmerterPludselig hjertedød1Brystgener, hyperpyreksi |
| **Undersøgelser**AlmindeligIkke almindeligMeget sjælden | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis en stigning)1, vægttab1Hjertemislyd1, forhøjet leverenzymForhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod, reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal |

1 Se pkt. 4.4

2 Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne patienter, der rapporterede en højere frekvens end hos børn og unge.

3 Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne patienter, der ikke rapporterede om børn og unge.

4 Baseret på frekvens udregnet i voksen ADHD studier (ingen tilfælde rapporteret i pædiatriske studier)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Symptomer

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

Behandling

Der er ingen specifik antidot mod overdosering af methylphenidat.

Behandlingen består af nødvendige understøttende tiltag.

Patienten skal beskyttes mod at gøre skade på sig selv og mod eksterne stimuli, der vil forstærke den overstimulering, som allerede er til stede. Hvis tegn og symptomer ikke er for alvorlige, og patienten er ved bevidsthed, kan maven tømmes ved at fremprovokere opkastning eller ved ventrikelskylning. Før der foretages ventrikelskylning, skal agitation og eventuelle anfald kontrolleres, og luftvejene skal holdes frie. Andre tiltag til afgiftning af tarmsystemet omfatter administration af aktivt kul og et afføringsmiddel. I tilfælde af alvorlig forgiftning skal der indgives en nøjagtig titreret dosis af benzodiazepin før ventrikelskylningen.

Der skal sørges for intensiv pleje for at opretholde tilstrækkelig cirkulation og respiration. I tilfælde af hyperpyreksi kan det være nødvendigt med ekstern afkøling.

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

**4.10 Udlevering**

A§4

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykostimulantia, midler for ADHD og nootropika, centralt virkende sympatomimetika. ATC-kode: N 06 BA 04.

Virkningsmekanisme

Mehylfeidat er mildt CNS-stimulerende med mere fremtrædende effekt på mental end motorisk aktivitet. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændigt klarlagt, men man mener, at den stimulerende effekt skyldes en hæmning af dopamin reuptake i striatum, uden udløsning af dopaminfrigørelse.

Virkningsmekanismen bag methylphenidats psykiske og adfærdsmæssige effekt hos børn er ikke blevet helt klarlagt og der foreligger heller ingen afgørende beviser for, hvordan denne effekt har forbindelse til tilstanden i centralnervesystemet.

Methylphenidat er en racemisk blanding bestående af d- og l-enantiomerer. d-isomeren er mere farmakologisk aktiv end l-isomeren.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Methylphenidat-tabletter indeholder racematet af methylphenidat, som består af lige dele af d-methylphenidat og l-methylphenidat. Opløseligheden af ​​racematet i vand er > 100 mg/ml.

**Absorption**
Methylphenidat absorberes hurtigt. Efter oral administration af methylphenidat hos voksne opnås maksimal plasmakoncentration efter 1 til 2 timer.

Den absolutte biotilgængelighed er 22 ± 8 % for d-methylphenidat og 5 ± 3 % for l-methylphenidat. Efter administration af to methylphenidat 10 mg tabletter med et 4-timers interval hos børn med ADHD var gennemsnitsværdien af ​​de farmakokinetiske parametre:

Cmax. 0-4 10,4 ± 4,15 ng/ml, Cmax. 4-11 15,3 ± 7,02 ng/ml, Tmax. 0-4 1,9 ± 0,8 timer, tmax. 4-11 5,6 ± 0,7 timer og AUC0-∞ 102 ± 55,1 ng.t/ml. Administration af methylphenidat med mad havde ingen relevant virkning på absorptionen. Der blev ikke observeret relevante forskelle i methylphenidats farmakokinetik efter en enkeltdosis og gentagen dosis, hvilket tyder på, at der ikke sker nogen signifikant akkumulering af lægemidlet. Efter administration af methylphenidat var farmakokinetikken proportionel med dosen, endda op til 20 mg.

**Fordeling**
Plasmakoncentrationen af ​​methylphenidat falder biexponentielt efter oral administration. Plasmaproteinbindingen af ​​methylphenidat er ca. 15 %. Fordelingsvolumen ved steady state efter en intravenøs enkeltdosis er 2,23 l/kg (2,65 ± 1,1 l/kg for d-methylphenidat og 1,80 ± 0,91 l/kg for l-methylphenidat).

**Biotransformation**
Metylphenidat metaboliserer hos mennesker hovedsageligt via deforestering til alfa-phenyl-2-piperidineddikesyre (ritalinsyre), som ikke har nogen relevant farmakologisk aktivitet.

**Elimination**
Halveringstiden hos voksne af methylphenidat i plasma efter administration af methylphenidat-tabletter er ca. 3 timer. Gennemsnitsværdien af ​​clearance efter en intravenøs enkeltdosis methylphenidat er 0,565 l/t/kg (0,40 ± 0,12 l/t/kg for d-methylphenidat og 0,73 ± 0,28 l/t/kg for l-methylphenidat). Efter oral administration af radioaktivt mærket methylphenidat, ca. 90 % af dosen blev udskilt i urin og 1–3 % i fæces som metabolitter inden for 48-96 timer. Kun små mængder ikke-metaboliseret methylphenidat (<1 %) forblev i urinen. Hovedmetabolitten er ritalinsyre (89 % af en intravenøs dosis udskilles inden for 16 timer), restanten bestod af farmakologisk færre aktive metabolitter.

**Virkningen af ​​fødeindtagelse**
I en undersøgelse af fem børn havde indtagelse af en let morgenmad samtidig med methylphenidat-tabletter ingen klinisk relevant effekt på Cmax. eller på den totale eksponering af methylphenidat (AUC). I et andet studie med 24 raske frivillige, Cmax. (23 %), Tmax. (fra 2,0 til 2,5 timer) og AUC (15 %) blev nået for methylphenidat efter indtagelse af en standardiseret morgenmad (bestående af 20 % protein, 21 % fedt og 59 % kulhydrater). En fedtfattig morgenmad forsinker den højest mulige absorption og dermed tiden til maksimal koncentration (Cmax.).

**Særlige populationer**Køn: Der er ingen relevant forskel i farmakokinetiske parametre mellem mandlige og kvindelige raske frivillige eller patienter.

**Etnisk baggrund**Værdierne for dosisjusteret AUC for methylphenidat er de samme for alle etniske grupper. Der kan være utilstrækkelige data til at bevise etniske variationer med hensyn til farmakokinetiske egenskaber.

**Alder**Der er ingen påviselig forskel i farmakokinetikken mellem hyperaktive børn og raske frivillige. De farmakokinetiske egenskaber for methylphenidat er ikke undersøgt hos børn under seks år eller for voksne over 65 år.

**Nedsat nyrefunktion**Der er ingen erfaring fra behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Efter oral indgift af methylphenidat til mennesker, gennemgår lægemidlet omfattende metabolisering, og den renale clearance er ikke en vigtig elimineringsvej for methylphenidat. Den renale clearance forventes derfor at have ringe virkning på Medanefs farmakokinetiske egenskaber.

**Nedsat leverfunktion**
Der er ingen erfaring med behandling af patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

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

Methylphenidat påvirker ikke reproduktionsevnen eller fertilitet i lave multiple 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**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Majsstivelse

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aluminium blister i kartonæske.

Pakningsstørrelser:

5 mg: 20, 30, 60 og 100 tabletter

10 mg: 20, 30, 60, 100 og 200 tabletter

20 mg: 20, 30 og 60 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 54633

10 mg: 54634

20 mg: 54635

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. marts 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. oktober 2023