****

 9. december 2024

 **PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidat "Alternova", tabletter**

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

 29491

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methylphenidat "Alternova"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 5 mg, 10 mg eller 20 mg methylphenidathydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

5 mg

Hvide, runde, flade tabletter med en diameter på 6 mm, trykt med "RU" på den ene side og "5" på den anden side.

10 mg

Hvide, runde, flade tabletter med en diameter på 7 mm, med delekærv på den ene side og trykt med "RU 10" på den ene side.

20 mg

Hvide, runde, flade tabletter med en diameter på 9 mm, med delekærv på den ene side og trykt med "RU 20" på den ene side.

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**

Narkolepsi

Symptomerne inkluderer søvnighed i dagtimerne, upassende søvnperioder og pludseligt tab af muskeltonus.
Behandlingen bør styres af læger med speciel erfaring med narkolepsi.

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Methylphenidat anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) til børn over 6 år, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige. Behandlingen skal foretages under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn. En diagnose skal foretages i overensstemmelse med DSM kriterierne eller retningslinjerne i ICD og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten. En diagnose kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

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

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

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

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

**4.2 Dosering og administration**

Doseringen af methylphenidat bør individualiseres i henhold til patientens kliniske behov og respons.

**Narkolepsi (voksne)**

Dosering

Den gennemsnitlige daglige dosis er 20-30 mg daglig fordelt over 2-3 doser.

Nogle patienter kan have behov for 40-60 mg daglig, mens 10-15 mg vil være tilstrækkeligt for andre. Patienter, som ikke er i stand til at sove, hvis medicinen indtages sent på dagen, bør indtage sidste dosis før kl. 18.00.

**ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)**

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

Screening før behandling

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

Fortløbende monitorering

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

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

- Højde, vægt og appetit bør kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve.

- Udvikling af nye eller forværring af forudeksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

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

Dosistitrering

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

Den maksimale daglige dosering af methylphenidat er 60 mg.

**Børn (6 år eller ældre)**

Begyndelsesdosis er 5 mg en eller to gange daglig (f.eks. til morgenmad og frokost). Dosis øges ugentligt med 5-10 mg. Den totale daglige dosis skal fordeles på flere doser.

For at undgå problemer med at falde i søvn bør den sidste dosis normalt ikke gives indenfor 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 lille aftendosis af den almindelige tablet kan muligvis afhjælpe dette. Fordele og ulemper ved en lille aftendosis kontra problemer med at falde i søvn bør overvejes.

Periodisk vurdering af behandlingen af ADHD

Methylphenidat bør periodisk seponeres for at vurdere patientens tilstand. Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent. Behandling kan startes igen efter behov for at kontrollere symptomer ved ADHD.

Medicinsk behandling bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Når børn behandles med methylphenidat, seponeres behandlingen sædvanligvis under eller efter puberteten.

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

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

Dosisreduktion og seponering

Hvis symptomerne ikke forbedres i løbet af en måned efter passende dosisjusteringer, bør behandlingen med lægemidlet ophøre. Hvis symptomerne forværres paradoksalt eller andre uønskede hændelser opstår, 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 (*65 år og derover)*

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

Børn under 6 år

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

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der er ingen erfaring med brug af methylphenidat til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Forsigtighed skal udvises hos disse patienter.

**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 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, kardiomyopatier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjertearytmier og kanalopatier (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler).

- Forudeksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormaliteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Langvarig brug (over 12 måneder) til børn og unge

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

Lægen, som vælger at anvende methylphenidat i lange perioder (over 12 måneder) til børn og unge med ADHD, bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at behandling 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, men muligheden for kliniske komplikationer kan, grundet de virkninger der blev observeret i data fra kliniske studier, ikke udelukkes.

**Forsigtighed er nødvendig ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan kompromitteres ved stigning i blodtryk eller hjertefrekvens.** Se pkt. 4.3 for tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret.

**Kardiovaskulær status skal monitoreres omhyggeligt. Blodtryk og puls skal anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned.**

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

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

Pludselig død er rapporteret i forbindelse med brugen af lægemidler, som stimulerer centralnervesystemet i normale doser hos børn, nogle med strukturelle misdannelser eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om visse misdannelser i hjertet i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, anbefales stimulerende stoffer ikke til børn eller unge med kendte strukturelle misdannelser i hjertet, kardiomyopati, alvorlige forstyrrelser i 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 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 noget, der tyder på, 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, kraftesløshed, lammelser og svækkelse af koordination, syn, tale, sprog eller hukommelse.

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

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.

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Der bør ikke gives methylphenidat ved pludseligt opståede 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 adfærdsændringerne og tankeforstyrrelse.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

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

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. 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, under hensyntagen til, at det kan være hensigtsmæssigt at foretage dosisøgning eller dosissænkning.

Afbrydelse af behandling kan overvejes.

Selvmordstendens

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

Tics

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

Angst, agitation eller anspændthed

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

Typer af bipolar sygdom

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

Vækst

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

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

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

Anfald

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

Misbrug, forkert brug og diversion

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

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

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

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

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

Seponering

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

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

Træthed

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

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.

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.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Det vides ikke, hvordan methylphenidat påvirker plasmakoncentrationerne af lægemidler, som administreres samtidig. 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 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.

*Anæstetika*

Der er risiko for pludselig stigning i blodtryk og puls under operation. Hvis operationen er planlagt, skal methylphenidat ikke anvendes på operationsdagen.

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

Langtidssikkerheden ved anvendelsen 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**

Fertilitet

Humane data for methylphenidats effekt på fertilitet er ikke tilgængelige. I dyrestudier sås ingen klinisk relevant effekt på fertilitet.

Kvinder i den fødedygtige alder

Der er ingen specielle anbefalinger for kvinder i den fødedygtige alder. For kvinder der planlægger graviditet henvises til underafsnittet ’Graviditet’ nedenfor.

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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 moderen seponerede behandlingen med methylphenidat. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

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

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

Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkomodationsbesvær, diplopi og sløret syn.

Methylphenidat påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger og tilrådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger med methylphenidat, som blev observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring, samt bivirkninger, som er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochlorid-formuleringer.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Frekvens****Organklasse** | **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 forhånden-værende data)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Nasofaryn-gitis |  |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Anæmi, leukopeni, trombocyto-peni, trombo-cytopenisk purpura | Pancytopeni |
| **Immun-systemet** |  |  | Overfølsom-hedsreaktioner såsom angio-neurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidel-ser, eksfolia-tive lidelser, urticaria, pru-ritus1, udslæt og eruptioner1 |  |  |  |
| **Metabolisme og ernæring1** | Nedsat appetit | Anoreksi, moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn1 |  |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser1** | Søvnløshed, nervøsitet | Affekt-labilitet, aggression1, agitation1, angst1, depression1, irritabilitet, unormal opførsel, rastløshed, søvnforstyr-relser, bruxismus\*\* | Psykotiske sygdomme1, hallucinatio-ner1 (auditive, visuelle, taktile), vrede, selvmordsfore-stillinger1, ændret humør, humørsving-ninger, grådlabilitet, tics1, forværring af forudeksiste-rende tics ved Tourettes syndrom1, hypervigilitet | Mani1, desoriente-ring, libido forstyrrelse | Selvmords-forsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)1, forbigående nedtrykthed1, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokuse-ring | Vrangfore-stillinger1, tankeforstyr-relser1, konfus til-stand, afhængighed. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formulerin-ger med hurtig frigivelse, logorrhea. |
| **Nerve-systemet** | Hovedpine | Tremor, svimmelhed, dyskinesi, psykomoto-risk hyper-aktivitet, somnolens | Sedation |  | Kramper, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i største-delen af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så methyl-phenidats rolle er ikke kendt) | Cerebrovas-kulære sygdomme1 (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebro-vaskulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal kramper1, migræne, stammen |
| **Øjne** |  |  | Diplopi, sløret syn | Akkomoda-tionsbesvær, mydriasis, synsforstyr-relse |  |  |
| **Hjerte**1 |  | Arytmier, takykardi, palpitationer | Brystsmerter | Angina pectoris | Hjertestop, myokardie-infarkt | Supraventri-kulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasysto-ler, ekstrasysto-ler |
| **Vaskulære sygdomme**1 |  | Hyperten-sion, perifer kulde |  |  | Cerebral arteritis og/eller okklusion, Raynauds fænomen |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste, faryngo-laryngeale smerter, dyspnø |  |  |  | Epistaxis |
| **Mave-tarm- kanalen** | Kvalme, mundtørhed | Abdominal-smerter, diarré, mavegener opkastning | Forstoppelse |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Stigning i leverenzymer |  | Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperhidro-se\*, alopeci, pruritus, udslæt, urticaria | Angioneuro-tisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande | Makuløst udslæt, erytem | Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddel-induceret udslæt |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi | Myalgi, muskeltræk-ninger |  | Muskel-kramper | Trismus\*\* |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Hæmaturi |  |  | Inkontinens |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Gynækoma-sti |  | Erektil dysfunktion, priapisme, hyppigere og vedvarende erektion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** |  | Pyreksi, væksthæm-ning ved langvarig anvendelse hos børn1, træthed |  |  | Pludselig hjertedød1 | Brystgener, hyperpyreksi |
| **Undersøgelser** |  | Ændringer i blodtryk eller hjertefrek-vens (sædvanligvis en stigning)1, vægttab1 | Hjertemislyd1, forhøjet leverenzym |  | Forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod, reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal |  |

1 Se pkt. 4.4.

\* Lægemiddelbivirkning fra kliniske forsøg hos voksne patienter, der blev indberettet med en højere hyppighed end hos børn og unge

\*\* Baseret på den hyppighed, der er beregnet i ADHD-studier med voksne (der er ikke rapporteret nogen tilfælde i pædiatriske studier).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

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

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. 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 luftveje beskyttes. 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 korttidsvirkende benzodiazepin før ventrikelskylningen.

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**

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

Methylphenidat er et racemisk lægemiddel bestående af d-methylphenidat (d-MPH) og l-methylphenidat (l-MPH) i forholdet 1:1. l-enantiomeren menes at være farmakologisk inaktiv.

Methylphenidat 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 og noradrenalin reuptake i præsynaptiske neuroner, og derved øges disse neurotransmittere i det ekstraneuronale rum.

Effekten på QT/QTc-interval ved behandling med 40 mg dexmethylphenidathydrochlorid, den farmakologisk aktive d-enantiomer af methylphenidat, blev vurderet i et forsøg med 75 raske frivillige. Den maksimale gennemsnitlige forlængelse af QTcF-intervaller var <5 ms, og den øvre grænse af 90 % konfidensinterval var under 10 ms for alle parrede sammenligningstidspunkter i forhold til placebo. Dette var under grænseværdien for klinisk relevans, og der var ikke noget tydeligt forhold mellem eksponering og respons.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Methylphenidathydrochlorid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration. På grund af udtalt first-pass-metabolisme er den absolutte biotilgængelighed 22±8 % for d-enantiomeren og 5±3 % for l-enantiomeren. Fødeindtagelse har ingen relevant effekt på hastigheden af absorptionen. Peak-plasma-koncentrationer på ca. 40 nmol/l (11 ng/ml) nås ca. 1-2 timer efter administration. Peak-plasma-koncentrationer varierer mærkbart fra patient til patient. Arealet under koncentrations-tids-kurven (AUC) og peak-plasma-koncentrationen (Cmax) er proportionale med den indgivne dosis.

Fordeling

Methylphenidat og dets metabolitter er i blod fordelt mellem plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Bindingen til plasmaproteiner er lav (10-33 %). Fordelingsvolumen var 2,65±1,11 L/kg for d-MPH og 1,80±0,91 L/kg for l-MPH.

Biotransformation

Biotransformationen af methylphenidat via carboxylesterase CES1A1 er hurtig og ekstensiv. Peak-plasma-koncentrationen af den de-esterficerede hovedmetabolit, α-phenyl-2-piperidin-eddikesyre (ritalinsyre), nås 2 timer efter administration og er ca. 30-50 gange højere end den af den uomdannede substans. Halveringstiden af α-phenyl-2-piperidineddikesyre er ca. dobbelt så stor som methylphenidats og dets gennemsnitlige systemiske clearance er 0,17 l/t/kg. Der kan kun detekteres små mængder af hydroxylerede metabolitter (f.eks. hydroxymethylphenidat og hydroxyritalinsyre). Den terapeutiske effekt synes overvejende at skyldes den uomdannede substans.

Elimination

Methylphenidat udskilles fra plasma med en halveringstid på 2 timer. Systemisk clearence er 0,40±0,12 L/t/kg for d-MPH og 0,73±0,28 L/t/kg for l-MPH. Efter oral administration udskilles 78-97 % af dosis via urinen og 1-3 % via fæces i form af metabolitter inden for 48-96 timer. Der forekommer kun små mængder (<1 %) uomdannet methylphenidat i urinen. Størstedelen af dosis udskilles via urinen som α-phenyl-2-piperidineddikesyre (60-86 %).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Eliminationsdata fra patienter med normal nyrefunktion tyder på, at udskillelsen af uomdannet methylphenidat via nyrerne stort set ikke ville formindskes ved nedsat nyrefunktion. Dog ville udskillelsen af metabolitten α-phenyl-2-piperidineddikesyre via nyrerne højst sandsynligt reduceres.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

I livstidsstudier af karcinogenicitet i mus, sås øget forekomst af maligne levertumorer hos hanmus ved en dosis der var ca. 35 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis baseret på mg/kg. Det antages, at levertumorer muligvis er forårsaget af non-genotoksiske mekanismer såsom øget celledeling i leveren. Dette stemmer overens med den øgede levervægt observeret i studiet. I livstidsstudier af karcinogenicitet i rotter, sås ikke øget forekomst af tumorer, den højeste dosis anvendt var ca. 26 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis baseret på mg/kg.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat er ikke teratogen i rotter. Methylphenidat kan potentielt være teratogent i kaniner. Methylphenidat forringede ikke fertiliteten hos mus af han- eller hunkøn.

Juvenil toksicitet

I et konventionelt studie blev methylphenidat administreret oralt med doser op til 100 mg/kg/dag til unge rotter fra den postnatale periode (dag 7) og indtil kønsmodning (uge 10). Som voksne (uge 13-14) blev der observeret nedsat spontan motorisk aktivitet for de rotter, der var blevet behandlet med 50 mg/kg/dag eller højere dosis, og nedsat indlæring blev observeret for hundyr, der var blevet behandlet med 100 mg/kg/dag. Den kliniske relevans af disse data er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Majsstivelse

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Alu blister

Pakningsstørrelser

5 mg: 30 stk.

10 mg: 30 og 100 stk.

20 mg: 30 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Alternova A/S

 Energivej 15

 5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 54924

10 mg: 54925

20 mg: 54926

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. december 2024