

 22. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidate "Orifarm", hårde kapsler med modificeret udløsning**

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

31973

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methylphenidate "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 10 mg methylphenidathydrochlorid (tilsvarende 8,65 mg methylphenidat).

20 mg

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid (tilsvarende 17,3 mg methylphenidat).

30 mg

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 30 mg methylphenidathydrochlorid (tilsvarende 25,95 mg methylphenidat).

40 mg

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 40 mg methylphenidathydrochlorid (tilsvarende 34,6 mg methylphenidat).

60 mg

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 60 mg methylphenidathydrochlorid (tilsvarende 51,9 mg methylphenidat).

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel med 10 mg indeholder 59,7 mg saccharose.

Hver kapsel med 20 mg indeholder 119,5 mg saccharose.

Hver kapsel med 30 mg indeholder 179,2 mg saccharose.

Hver kapsel med 40 mg indeholder 238,9 mg saccharose.

Hver kapsel med 60 mg indeholder 358,4 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler med modificeret udløsning

10 mg

Hård gelatinekapsel, størrelse 2, med mørk gul, uigennemsigtig top præget med "RUB" i rødt blæk og hvid, uigennemsigtig krop præget med "M10" i rødt blæk, fyldt med hvide til offwhite pellets. Kapsellængde: 18 mm.

20 mg

Hård gelatinekapsel, størrelse 2, hvid, uigennemsigtig kapsel præget med "RUB" i rødt blæk på toppen og præget med "M20" i rødt blæk på kroppen, fyldt med hvide til offwhite pellets. Kapsellængde: 18 mm.

30 mg

Hård gelatinekapsel, størrelse 2, elfenbensfarvet, uigennemsigtig kapsel præget med "RUB" i rødt blæk på toppen og præget med "M30" i rødt blæk på kroppen, fyldt med hvide til offwhite pellets. Kapsellængde: 18 mm.

40 mg

Hård gelatinekapsel, størrelse 1, mørk gul, uigennemsigtig kapsel præget med "RUB" i rødt blæk på toppen og præget med "M40" i rødt blæk på kroppen, fyldt med hvide til offwhite pellets. Kapsellængde: 20 mm.

60 mg

Hård gelatinekapsel, størrelse 0, med mørk gul, uigennemsigtig top præget med "RUB" i rødt blæk og elfenbensfarvet uigennemsigtig krop præget med "M60" i rødt blæk, fyldt med hvide til offwhite pellets. Kapsellængde: 22 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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 og voksne, når afhjælpende tiltag alene er bevist at være utilstrækkelige.

**Behandling skal initieres og overvåges af en læge med speciale i behandling af ADHD, såsom en speciallæge i pædiatri, eller en psykiater med speciale i børn og unge, eller i voksne.**

Særlige diagnostiske overvejelser for ADHD 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 elektroencefalogram (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.

Særlige diagnostiske overvejelser for ADHD hos voksne

En diagnose skal stilles i overensstemmelse med DSM-kriterierne eller retningslinjerne i ICD 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 karakteriseret ved rastløshed, utålmodighed og uopmærksomhed. Symptomer som hyperaktivitet har en tendens til at blive mindre udtalte med stigende alder, sandsynligvis på grund af tilpasning, neuroudvikling og selvmedicinering. Uopmærksomhedssymptomerne er mere fremtrædende og påvirker i højere grad voksne med ADHD. En diagnose hos voksne bør omfatte en struktureret patientsamtale for at bestemme de nuværende symptomer. Det er nødvendigt at bestemme, om ADHD var til stede i barndommen, og det skal bestemmes retrospektivt (med patientens journal, eller hvis den ikke er tilgængelig, med passende og strukturerede instrumenter/interviews). Det er ønskværdigt med en bekræftelse fra tredjeparter, og Methylphenidate "Orifarm" bør ikke påbegyndes, når det er usikkert, om symptomer på ADHD i barndommen kan bekræftes. Diagnosen må ikke udelukkende stilles ud fra tilstedeværelsen af et eller flere symptomer. Beslutningen om at anvende et stimulerende middel hos voksne skal baseres på en meget grundig vurdering, og diagnosen skal omfatte moderat eller svært nedsat funktion i mindst 2 sammenhænge (f.eks. social, akademisk eller arbejdsmæssig funktion), der påvirker flere aspekter af personens liv.

**4.2 Dosering og administration**

**Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med speciale i behandling af ADHD, såsom en speciallæge i pædiatri, eller en psykiater med speciale i børn og unge eller i voksne.**

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, tidligere og nuværende komorbide medicinske og psykiatriske sygdomme eller symptomer, familieanamnese med pludselig hjertedød/uforklarlig død samt omhyggelig angivelse af højde (kun relevant for børn) og vægt på en vækstkurve inden behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fortløbende monitorering

Vækst (hos børn/unge), vægt (hos voksne), psykiatrisk status og kardiovaskulær status bør 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 (børn), vægt og appetit bør kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve;
* Vægt bør kontrolleres regelmæssigt hos voksne;
* 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, 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. Dosistitrering hos voksne kan startes ved 20 mg.

Andre styrker af dette lægemiddel og andre produkter indeholdende methylphenidat kan være tilgængelige.

De specifikke galeniske egenskaber ved Methylphenidate "Orifarm" simulerer administration to gange daglig af en methylphenidat-formulering med øjeblikkelig frigivelse. Ca. 50 % af den samlede mængde aktivt stof forefindes i en formulering med øjeblikkelig frigivelse, mens de resterende 50 % frigives efter ca. 4 timer.

Hvis symptomerne ikke forbedres efter dosistitrering over en periode på en måned, bør lægemidlet seponeres.

Hvis symptomerne forværres eller andre bivirkninger opstår, skal dosis reduceres, eller om nødvendigt seponeres.

Der bør anvendes det doseringsregime, der opnår tilfredsstillende symptomkontrol med den laveste totale dosis. Methylphenidate "Orifarm" bør ikke indtages for sent om morgenen, da det kan forårsage søvnforstyrrelser.

Dosis bør titreres individuelt i overensstemmelse med det kliniske behov og patientens respons. Til behandling af ADHD bør tidspunktet for indtagelse af methylphenidat fastlægges således, at virkningen indtræder på tidspunkterne for patientens største problemer i skolen (for børn) og største sociale problemer samt adfærdsmæssige anormaliteter.

Børn (6 år eller ældre)

Methylphenidate "Orifarm" skal tages en gang daglig om morgenen.

Den anbefalede startdosis for Methylphenidate "Orifarm" er 20 mg.

Hvis den ordinerende læge mener, at en lavere dosis er mere passende, kan patienten begynde med 10 mg, alternativt anbefales det at starte med 10 mg af konventionelt korttidsvirkende methylphenidat og kontinuerligt øge dosis i henhold til anbefalingen for denne formulering. Den maksimale daglige dosis methylphenidat er 60 mg.

Hvis virkningen af lægemidlet aftager for tidligt i løbet af sen eftermiddag eller om aftenen, kan den forstyrrede adfærd og/eller søvnbesværet vende tilbage. En lille dosis af en tablet med øjeblikkelig frigivelse af methylphenidat sent på dagen kan afhjælpe dette problem.

I dette tilfælde kunne det overvejes, om tilstrækkelig symptomkontrol eventuelt kan opnås med et behandlingsregime på en formulering med øjeblikkelig frigivelse af methylphenidat to gange daglig.

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

Behandling med langtidsvirkende methylphenidat bør ikke fortsættes, hvis det er påkrævet at give en sen ekstra dosis methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse, medmindre det vides, at den samme ekstra dosis også var påkrævet ved morgenmad/frokost.

Voksne

Methylphenidate "Orifarm" skal tages en gang daglig, sædvanligvis om morgenen.

Tidspunktet for administrationen kan tilpasses patientens individuelle behov, men for at undgå søvnforstyrrelser bør administrationen ikke være for sent på dagen. Dosis bør titreres individuelt. Dosistitrering hos voksne kan startes ved 20 mg. Det er kun formuleringen med modificeret udløsning, der må bruges til behandling af ADHD hos voksne. En maksimal daglig dosis på 80 mg bør ikke overskrides.

*Patienter, der er nystartet på methylphenidat (se pkt. 5.1)*

Den anbefalede startdosis af Methylphenidate "Orifarm" hos patienter, der i øjeblikket ikke får methylphenidat er 20 mg en gang daglig. Dosering af Methylphenidate "Orifarm" hos voksne kan justeres med 20 mg stigninger i ugentlige intervaller. Til lavere doser eller mindre stigninger er der andre styrker af Methylphenidate "Orifarm" eller andre produkter indeholdende methylphenidat tilgængelige.

*Patienter, der går fra methylphenidat-behandling i barndommen til voksenalderen*

Behandling kan fortsættes med den samme daglige dosis. Hvis patienten tidligere var behandlet med en formulering med øjeblikkelig frigivelse, skal der foretages en konvertering til en passende anbefalet dosis af Methylphenidate "Orifarm" (se "Skift patienters behandling til Methylphenidate "Orifarm" nedenfor).

Periodisk vurdering af behandlingen af ADHD

Methylphenidate "Orifarm" 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 med ADHD behandles, seponeres behandlingen sædvanligvis under eller efter puberteten.

Skift af patientens behandling til Methylphenidate "Orifarm"

Når Methylphenidate "Orifarm" administreres som enkeltdosis, er den totale optagelse (AUC) af methylphenidat sammenlignelig med den samme dosis methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse administreret 2 gange daglig.

Hos patienter, der tager methylphenidat 2 gange daglig, bør den anbefalede dosis af Methylphenidate "Orifarm" svare til den totale daglige dosis af formuleringen med øjeblikkelig frigivelse og må ikke overstige en totaldosis på 60 mg hos børn og 80 mg hos voksne. Den anbefalede dosis af Methylphenidate "Orifarm" til patienter, der skiftes fra en formulering med øjeblikkelig frigivelse eller en formulering med modificering udløsning til Methylphenidate "Orifarm", er vist i tabel 1:

**Tabel 1**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tidligere dosis af methylphenidat**  | **Anbefalet dosis af Methylphenidate "Orifarm"** |
| 5 mg methylphenidat 2 gange daglig | 10 mg methylphenidat med modificeret udløsning 1 gang daglig |
| 10 mg methylphenidat 2 gange daglig | 20 mg methylphenidat med modificeret udløsning 1 gang daglig |
| 15 mg methylphenidat 2 gange daglig | 30 mg methylphenidat med modificeret udløsning 1 gang daglig |
| 20 mg methylphenidat 2 gange daglig | 40 mg methylphenidat med modificeret udløsning 1 gang daglig |
| 30 mg methylphenidat 2 gange daglig | 60 mg methylphenidat med modificeret udløsning 1 gang daglig |

For andre methylphenidat-regimer bør der anvendes klinisk vurdering, når der vælges en startdosis. Dosis af Methylphenidate "Orifarm" til behandling af ADHD kan justeres i ugentlige intervaller på 10 mg.

Den maksimale daglige dosering af methylphenidat er 60 mg til behandling af ADHD hos børn og 80 mg til behandling af ADHD hos voksne.

Langvarig brug (over 12 måneder)

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede studier hos børn og unge. Den langvarige sikkerhed af methylphenidat er ikke blevet systematisk undersøgt i kontrollerede kliniske studier hos voksne. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Hos børn og unge med ADHD kan behandling med methylphenidat sædvanligvis seponeres 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 for at vurdere patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst en gang årligt for at vurdere patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent.

Dosisreduktion og seponering

Behandlingen skal ophøre, hvis symptomerne ikke forbedres i løbet af en måned efter passende dosisjusteringer. Hvis symptomerne forværres paradoksalt eller andre alvorlige bivirkninger opstår, bør dosis reduceres eller seponeres.

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt. Formuleringen med modificeret udløsning er ikke blevet undersøgt hos ADHD-patienter over 60 år.

*Nedsat leverfunktion*

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt til patienter med nedsat leverfunktion. Forsigtighed bør udvises hos disse patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt til patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed bør udvises hos disse patienter.

*Børn under 6 år*

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år, da der ikke er dokumentation for sikkerhed og effekt hos denne aldersgruppe.

**Administration**

Methylphenidate "Orifarm" (hårde kapsler med modificeret udløsning) er til oral anvendelse 1 gang daglig om morgenen.

Methylphenidate "Orifarm" kan administreres med eller uden mad. Kapslerne kan synkes hele eller alternativt administreres ved at strø kapslens indhold på en lille portion mad (se specifikke instruktioner nedenfor).

Methylphenidate "Orifarm" kapslerne må ikke knuses, tygges eller deles.

Administration ved at strø kapslens indhold på mad

For nemmere indtagelse åbnes kapslen med modificeret udløsning forsigtigt, og kuglerne strøs over blød mad (f.eks. æblemos). Maden må ikke være varm, da dette kan påvirke den modificerede udløsning. Hele blandingen af lægemiddel og mad bør indtages med det samme. Blandingen af lægemiddel og mad bør ikke gemmes til senere brug. Kuglerne, der strøs over mad (f.eks. æblemos), må ikke tygges eller knuses.

**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 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 patienter med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af symptomer (for børn i forhold til alder).

Langvarig brug (over 12 måneder) hos børn, unge og voksne

Sikkerhed og effekt ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke blevet systematisk undersøgt i kontrollerede studier med børn og unge. Den langvarige sikkerhed af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede kliniske studier med voksne.

Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Hos børn og unge med ADHD kan behandling med methylphenidat sædvanligvis seponeres under eller efter puberteten. Patienter i langvarig behandling (over 12 måneder) skal omhyggeligt og kontinuerligt monitoreres 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 eller 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 patienter med ADHD, bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient med prøveperioder uden medicin for at vurdere patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst en gang årligt for at vurdere patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Brug til ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes hos ældre. Sikkerhed og effekt af Methylphenidate "Orifarm" hos ADHD-patienter over 60 år er ikke blevet fastlagt.

Brug til børn under 6 år

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og effekt af methylphenidat 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 og bør modtage yderligere specialistvurdering af hjertet, hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom. 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. Ændringer i diastoliske og systoliske blodtryksværdier blev også observeret i data fra kliniske forsøg med voksne ADHD-patienter. Disse ændringer var dog mindre sammenlignet med børn og unge (ca. 2-3 mmHg i forhold til kontrolgrupper). 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 behandling med methylphenidat er kontraindiceret. Se pkt. 5.1 i afsnittet "ADHD hos voksne".

**Kardiovaskulær status bør monitoreres omhyggeligt. Blodtryk og puls bør anføres på en percentilkurve 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 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 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.

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 idiosynkratisk reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er noget, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres og den initiale 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.

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Forud for initiering af behandling med methylphenidat bør patienten vurderes med hensyn til forud eksisterende psykiatriske sygdomme, og en familieanamnese skal fastlægges (se pkt. 4.2). Der bør ikke gives methylphenidat ved pludseligt opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forud eksisterende psykiatriske symptomer, medmindre 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 forudeksisterende psykotiske eller maniske symptomer*

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

*Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer*

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos patienter uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer maniske eller psykotiske 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 lægemidler. 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, samt at det kan være nødvendigt at titrere dosis op eller ned. Seponering af behandlingen kan overvejes.

*Selvmordstendens*

Patienter, som får tanker om selvmord eller udviser selvmordsadfærd under behandlingen for ADHD, bør 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 og verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Familieanamnese bør vurderes og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos patienter bør 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 stimulerende lægemidler 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, bør 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 herunder en familieanamnese for selvmord, bipolar sygdom og depression. **Tæt, vedvarende monitorering af 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 og vægttab

Der er rapporteret om moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning ved langvarig anvendelse af methylphenidat hos børn. Vægttab er blevet rapporteret ved behandling med methylphenidat hos voksne (se pkt. 4.8).

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

**Højde bør monitoreres hos børn under behandling med methylphenidat: højde, vægt og appetit bør 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 monitoreres regelmæssigt.

Epileptisk anfald

Methylphenidat bør 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 brug til fornøjelse

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, og ikke-stimulerende behandling bør overvejes.

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 bør 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 afhænger af den forventede varighed af virkningen. Til behandling af ADHD hos voksne bør der kun anvendes en formulering med Methylphenidate "Orifarm" som hårde kapsler med modificeret udløsning.

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. Patienter der har brug for langvarig behandling, bør omhyggeligt monitoreres og periodisk have foretaget en komplet og differential blodtælling samt optælling af blodplader. I tilfælde af leukopeni, trombocytopeni, anæmi eller andre forandringer, inklusive tegn på alvorlige nyre- eller leversygdomme, bør seponering af behandlingen overvejes.

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.

Lægemiddelscreening

Methylphenidat kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunoassay-screenings-test.

**Effekter i tilfælde af misbrug ved doping**

Brug af Methylphenidate “Orifarm" kan give en positive resultater ved dopingtests.

Misbrug af Methylphenidate “Orifarm" til doping kan udgøre en risiko for helbredet.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Det vides ikke, hvordan methylphenidat kan påvirke plasmakoncentrationerne af lægemidler, som administreres samtidig. Forsigtighed anbefales derfor ved kombination 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). Ved opstart eller ophør med methylphenidat, kan det være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og kontrollere plasmakoncentrationer af disse lægemidler (eller for coumarin, koagulationstider).

Farmakodynamiske interaktioner

*Antihypertensive lægemidler*

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

*Brug sammen med 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 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 monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.3).

*Brug sammen med alkohol*

Alkohol kan forværre CNS-bivirkningerne af psykofarmaka, inklusive methylphenidat. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen. I tilfælde af meget høje alkoholkoncentrationer, kan den kinetiske profil ændres mod et mere hurtigvirkende mønster.

*Brug sammen med halogenerede anæstetika*

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

*Brug sammen med centralt virkende alfa-2-agonister (f.eks. clonidin)*

Den langtidsvirkende sikkerhed ved anvendelsen af methylphenidat sammen med clonidin og andre centralt virkende alfa-2 agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

*Brug sammen med 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.

*Antacida*

Samtidig brug af antacida forventes at medføre væsentlig lavere absorption af methylphenidat.

**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 kongenite 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 føtal takykardi og respiratorisk lidelse, er rapporteret ved spontan indrapportering.

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 en rapport omhandlende et spædbarn, som fik et uspecificeret vægttab under eksponeringsperioden, men 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.

Fertilitet

Der foreligger ingen data hos mennesker om virkningen af methylphenidat på fertiliteten. I dyrestudier blev der ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på fertiliteten.

**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 (se pkt. 4.8). Methylphenidate "Orifarm" 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 føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

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

Tabellen er baseret på data indsamlet for børn, unge og voksne.

Hyppighed

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** |
| --- | --- |
| **Frekvens** |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Nasofaryngitis | Mave-tarm-katar |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura | Pancytopeni |
| **Immun­systemet** |  |  | Overfølsomheds­reaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus1, udslæt og eruptioner1 |  |  |  |
| **Metabolisme og ernæring1** | Nedsat appetit2 | Anoreksi, moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn1, vægttab hos voksne2 |  |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser1** | Søvnløshed, nervøsitet | Affektlabilitet, aggression1, agitation1, angst1, depression1, irritabilitet, unormal opførsel, rastløshed2, søvnforstyrrelse2, nedsat libido3, angstanfald3, stress3, bruxismus4 | Psykotiske sygdomme1, auditive, visuelle og taktile hallucinationer1, vrede, selvmords­forestillinger1, ændret humør, humørsvingning­er, grådlabilitet, tics1, forværring af forudeksiste­rende tics ved Tourettes syndrom1, hypervigilitet, anspændthed3 | Mani1, desorientering, libido-forstyr­relse | Selvmordsforsøg (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 øjeblikkelig frigivelse. |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Tremor2, svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens | Sedation, akatisi3 |  | Kramper, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre lægemidler, så methylphenidats rolle er ikke kendt) | Cerebrovas­kulære sygdomme1 (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovas­kulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal kramper1, migræne, stammen |
| **Øjne** |  |  | Diplopi, sløret syn | Akkomoda­tionsbesvær, mydriasis, synsforstyrrelse |  |  |
| **Hjerte1** |  | Arytmier, palpitationer, takykardi2 | Brystsmerter | Angina pectoris | Hjertestop, myokardieinfarkt | Supraventri­kulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler |
| **Vaskulære sygdomme1** |  | Hypertension, perifer kulde2 |  |  | Cerebral arteritis og/eller okklusion, Raynauds fænomen |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste, faryngolaryn­geale smerter, dyspnø2 |  |  |  | Epistaxis |
| **Mave-tarm- kanalen** | Kvalme2, mundtørhed2 | Abdominal-smerter, diarré, mavegener, opkastning, dyspepsi3, tandpine3 (disse bivirkninger forekommer oftest i starten af behandlingen og kan mildnes ved samtidig indtag af mad) | Forstoppelse |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Stigning i leverenzymer |  | Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperhidrose2, alopeci, pruritus, udslæt, urticaria | Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande | Makuløst udslæt, erytem | Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelinduceret udslæt |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi | Myalgi, muskeltræk­ninger, muskelstivhed3 |  | Muskelkramper | Trismus4 |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Hæmaturi |  |  | Inkontinens |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Gynækomasti |  | Erektil dysfunktion, priapisme, øgede antal erektioner, forlængede erektioner |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet** |  | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn1, nervøsitet3, træthed2, tørst3 | Brystsmerter |  | Pludselig hjertedød1 | Brystgener, hyperpyreksi |
| **Undersøgelser** |  | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (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.

2 Lægemiddelbivirkninger fra kliniske forsøg hos voksne patienter, der blev rapporteret med en højere hyppighed end hos børn og unge.

3 Lægemiddelbivirkninger fra kliniske forsøg hos voksne, der ikke blev rapporteret hos børn og unge.

4 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**

Når patienter med overdosis behandles, bør der tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat fra formuleringer med forlænget virkningsvarighed.

Tegn og symptomer

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

Behandling

Der er ingen specifik antidot 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 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 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Methylphenidat, som er det aktive indholdsstof i Methylphenidate "Orifarm", er en psykostimulant med mere udtalt virkning på centralnervesystemet end på motoriske aktiviteter. Kemisk er det en alkalisk ester af fenyleddikesyre. Molekylet indeholder fenyletyalamin-skelettet, som anses for værende ansvarlig for de amfetamin-lignende virkninger. Methylphenidat indeholder to chirale centre og har derfor fire stereoisomerer. Den farmakodynamiske aktive konfiguration er threo-formen. D-isomeren er farmakologisk mere aktiv end l-isomeren.

I dyrestudier udøver methylphenidat en indirekte sympatomimetisk virkning ved frigivelse af noradrenalin fra intraneuronale lagre af adrenerge neuroner og hæmning af dets genoptagelse. Methylphenidat frigiver også dopamin dosisafhængigt, dvs. med stigende koncentration i centralnervesystemet, og hæmmer dets genoptagelse. I modsætning til amfetamin frigives katekolaminer ikke af methylphenidat hos dyr, der tidligere er behandlet med reserpin. Dette betyder, at reserpin hæmmer methylphenidatinducerede stereotypier.

Dets virkningsmekanisme i mennesket er ikke fuldstændigt klarlagt, men man mener, at den stimulerende effekt skyldes en hæmning af dopamin reuptake i striatum uden udløsning af dopaminfrigørelse. Mekanismen, hvormed methylphenidat opnår dets mentale og adfærdsmæssige virkning, er ikke helt klarlagt.

Methylphenidats indirekte sympatomimetiske virkning i mennesker kan medføre øget blodtryk, hurtig puls og nedsat bronkial muskeltonus. Disse virkninger er sædvanligvis ikke meget markante. Den centralt stimulerende virkning kan f.eks. ses ved en stigning i koncentration, præstation og beslutningstagen, psykofysisk aktivitet samt suppression af træthed og fysisk udmattelse. Forkert brug kan især føre til fejlbedømmelse af grænserne for ydeevne og tilmed til nedbrud af fysiologiske funktioner og til død ved overdosering. Methylphenidat kan nedsætte appetitten, og ved høje doser kan det øge legemstemperaturen. Adfærdsmæssige stereotypier kan også blive udløst ved høje doser eller langvarig brug.

ADHD hos voksne

Methylphenidat blev vurderet i et kombineret korttids- og langtidshovedstudie bestående af tre perioder (Periode 1= 9 ugers korttidsbehandling; Periode 2= 5 ugers open label behandling med methylphenidat uden placebokontrol; Periode 3= randomiseret seponeringsfase). Dette hovedstudie blev efterfuldt af et 26-ugers open label ekstensionsstudie.

Hovedstudiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter studie inkluderende 725 voksne patienter (395 mænd og 330 kvinder) diagnosticeret med ADHD ifølge DSM-IV ADHD-kriterierne. Studiet var designet til at:

1) Bekræfte effekt og sikkerhed af methylphenidat hos voksne (18 til 60 år) i en 9-ugers, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, parallelgruppe-periode (Periode 1) bestående af en 3-ugers titreringsfase efterfulgt af en periode på 6 uger med fastsat dosis (40, 60, 80 mg/dag eller placebo). Efterfølgende blev patienterne gentitreret til deres optimale dosis af methylphenidat (40, 60 eller 80 mg/dag) over en 5-ugers periode (Periode 2).

2) Evaluere vedligeholdelse af effekten af methylphenidat hos voksne med ADHD i et 6-måneders, dobbeltblindet, randomiseret, seponeringsstudie (Periode 3).

Virkningen blev vurderet ved brug af DSM-IV ADHD rating-skala (DSM-IV ADHD RS) til symptomatisk kontrol og Sheehan Disability Score (SDS) for funktionel forbedring som forbedring i respektive totalscorer fra baseline til slutningen af den første periode. Alle dosisniveauer af methylphenidat viste signifikant større symptomkontrol (p<0,0001 for alle dosisniveauer) sammenlignet med placebo målt ved en reduktion i DSM-IV ADHD RS total score. Alle doser af methylphenidat viste signifikant større funktionel forbedring (p=0,0003 ved 40 mg, P=0,0176 ved 60 mg, p<0,0001 ved 80 mg) sammenlignet med placebo målt ved en forbedring i SDS total score (se Tabel 2).

**Klinisk effekt blev påvist ved alle tre methylphenidat dosisniveauer ved brug af læge-evaluerede** **skalaer** [Clinical Global Impression- Improvement (CGI-I) og Clinical Global Improvement- Severity (CGI-S)], selvvurderede skalaer [Adult Self-Rating Scale (ASRS)] og observatør-evaluerede skalaer [Conners’ Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version (CAARS O:S)]. Resultaterne var til fordel for methylphenidat sammenlignet med placebo i alle vurderinger i Periode 1.

**Tabel 2 Analyse af forbedring fra baseline 1 til slutningen af Periode 1 i DSM IV ADHD RS total score og SDS total score ved behandling / (LOCF\*) i Periode 1**

|  |  | Methylphenidat 40 mg | Methylphenidat 60 mg  | Methylphenidat 80 mg  | Placebo |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Forbedring i DSM- IV ADHD RS fra baseline  | N | 160 | 155 | 156 | 161 |
| LS mean\*\* | 15,45 | 14,71 | 16,36 | 9,35 |
| p- værdi\*\*\*\* | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |  |
| Signifikans niveau | 0,0167 | 0,0208 | 0,0313 |  |
| Forbedring i SDS total score fra baseline | N | 151 | 146 | 148 | 152 |
| LS mean | 5,89  | 4,9 | 6,47 | 3,03 |
| p-værdi\*\*\*\* | 0,0003 | 0,0176 | <0,0001 |  |
| Signifikans niveau\*\*\* | 0,0167 | 0,0208 | 0,0313 |  |

\* LOCF – ’Last Observation Carried Forward’ ved brug af det sidste besøg for hver patient med data fra den 6-ugers periode med fastsat dosis i Periode 1,

\*\* LS mean-’ Least Square mean improvement’ fra modellen ’Analysis of Covariance (ANCOVA)’ med behandlingsgruppe og center som faktorer og baseline DSM-IV ADHD RS total score og SDS total score som kovariat,

\*\*\* Signifikansniveau = det sidste to-sidede signifikansniveau (alfa) af testen efterfulgt af den forlængede ’gatekeeping’ procedure,

\*\*\*\* p-værdi refererer til sammenligning med placebo.

Vedligeholdelse af virkningen af methylphenidat blev vurderet ved at måle procentdelen af behandlingsfejl med methylphenidat sammenlignet med placebo-gruppen i slutningen af den 6-måneders vedligeholdelsesperiode (se tabel 3). Da methylphenidat dosis var optimeret i Periode 2 var det ca. 79 % af patienterne, der fortsatte med at vedligeholde sygdomskontrol i en periode på mindst 6 måneder (p<0,0001 *versus* placebo). En odds-ratio på 0,3 viste at patienter behandlet med placebo havde en 3 gange højere chance for at opleve behandlingssvigt sammenlignet med methylphenidat.

**Tabel 3 Procentdel af behandlingssvigt i løbet af Periode 3**

|  | Alle methylphenidat vs placebo |
| --- | --- |
|  | Alle methylphenidatN=352n ( %) | PlaceboN=115n ( %) | Odds-ratio(95 % CI) | P-værdi\*(signifikans niveau\*\*) |
| Behandlingssvigt | 75 (21,3) | 57 (49,6) | 0,3 (0,2, 0,4) | <0,0001 (0,0500) |
| Ikke behandlingssvigt | 277 (78,7) | 58 (50,4) |  |  |

\* To sidet p-værdi baseret på en sammenligning mellem hver methylphenidat-gruppe og placebo ved brug af den logistiske regressionsmodel,

\*\* Signifikansniveau=endelige to-sidet signifikansniveau (alfa) for testen efter den forlængede gatekeeping procedure

Patienter, der gik ind i Periode 3, havde samlet fuldført mellem 5-14 ugers methylphenidat-behandling i Periode 1 og 2. Patienter, der blev tildelt placebo i Periode 3, oplevede ikke øget tegn på abstinenser og rebound-effekt sammenlignet med patienter, der fortsatte på methylphenidat-behandling.

Under kortvarig behandling havde både kvinder og mænd en statistisk bedre forbedring af DSM-IV ADHD RS sammenlignet med placebo i alle methylphenidat-dosisgrupper. For mænd blev den bedste numeriske forbedring af score opnået med methylphenidat 80 mg, mens den bedste forbedring for kvinder blev opnået i den laveste dosis gruppe methylphenidat 40 mg. Denne tendens var ikke signifikant og blev ikke set under længerevarende behandling. En lidt højere forekomst af bivirkninger blev observeret hos kvinder i forhold til mænd; men generelt blev der påvist en sammenlignelig sikkerhedsprofil for mænd og kvinder. Derfor bør dosis titreres individuelt (maksimal mulig dosis 80 mg/d). Det regime, der opnår tilfredsstillende symptomkontrol med den laveste totale daglige dosis, bør anvendes.

Den 26-ugers open label ekstension af hovedstudiet for methylphenidat med 298 voksne patienter med ADHD bekræftede langtidssikkerheden af methylphenidat. Ved at kombinere den kontinuerlige eksponering af methylphenidat for alle patienter behandlet i hoved- og ekstensionsstudierne, modtog i alt 354 patienter methylphenidat kontinuerligt i >6 måneder og 136 patienter i >12 måneder.

Methylphenidats sikkerhedsprofil ændredes ikke ved den længere behandlingsvarighed af voksne patienter med ADHD, som set under ekstensionstudiet. Bivirkningsprofilen set i ekstensionsstudiet var tilsvarende den set i hovedstudiet. Uforudsete alvorlige bivirkninger sås ikke i ekstensionsstudiet og de almindeligt observerede bivirkninger var forventede.

Den totale hyppighed af bivirkninger og nogle specifikke bivirkninger øgedes med eksponeringstiden. Nedsat vægt forekom hos 0,7 % (≤ 2 måneder), 5,6 % (> 6 måneder) og 7,4 % (> 12 måneder) af patienterne. I periode 3 var der en signifikant reduceret vægt ≥ 7 % hos 13,8 % af patienterne (i den 6-måneders vedligeholdelsesperiode) sammenlignet med baseline. Søvnløshed/initial søvnløshed/søvnforstyrrelser øgedes ved langtidsbehandling > 12 måneder. Hyppigheden af humørsvingninger øgedes let over tid (4,8 % for perioderne < 2 måneder, 4,5 % for > 6 måneder og 6,6 % > 12 måneder), mens depression mindskedes over tid (0 % i > 12 måneder). Hyppigheden af takykardi og palpitationer øgedes let ved langtidseksponering (takykardi: 4,8 % ved eksponering < 2 måneder og 6,6 % ved eksponering > 12 måneder; palpitationer 6,9 % ved eksponering < 2 måneder og 9,6 % ved eksponering > 12 måneder). Hyppigheden af forhøjet blodtryk øgedes også let ved langtidsbehandling; fra 2,1 % ved eksponering < 2 måneder til 5,1 % ved eksponering > 12 måneder. Den gennemsnitlige ændring i hjerterytme steg fra 2,4 slag pr. minut (eksponering < 2 måneder) til 4,9 henholdsvis 4,8 slag pr. minut (eksponering > 6 måneder henholdsvis eksponering > 12 måneder).

Takykardi: Ved baseline var procentdelen af patienter med puls > 100 slag pr. minut meget lav (0,4 % i Alle methylphenidat-gruppen og 0,6 % i placebogruppen). 11,3 % af dem med en normal baseline puls udviklede en puls > 100 slag pr. minut ved mindst et af besøgene under kortvarig behandling med methylphenidat (og kun 2,2 % i placebogruppen). 8,6 % mod 3,4 % (methylphenidat versus placebo) af dem med en normal baseline puls udviklede en puls > 100 slag pr. minut ved mindst et af besøgene under langtidsbehandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Methylphenidate "Orifarm" er et racemisk lægemiddel bestående af d-methylphenidat og l-methylphenidat i forholdet 1:1.

Absorption

Efter oral administration af methylphenidat (hårde kapsler med modificeret udløsning) til børn med ADHD og voksne, absorberes methylphenidat hurtigt og producerer en bi-modulær plasmakoncentration-tidsprofil (dvs. to særskilte maksimalværdier med ca. 4 timers mellemrum). Den relative biotilgængelighed af methylphenidat med modificeret udløsning givet en gang daglig til børn og voksne er sammenlignelig med samme totale dosis af methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse givet to gange daglig.

Udsvingene mellem maksimum og minimum plasmakoncentrationer af methylphenidat er mindre for methylphenidat med modificeret udløsning givet en gang daglig sammenlignet med methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse givet to gange daglig.

Fødevarepåvirkning

Methylphenidate "Orifarm" hårde kapsler med modificeret udløsning kan administreres med eller uden mad. Der ses ingen forskel i biotilgængeligheden for methylphenidat med modificeret udløsning, når det administreres med enten en fedtrig morgenmad eller æblemos sammenlignet med administration under fastende forhold. Der er ingen tegn på dosis-dumpning med eller uden mad.

Til patienter, der ikke er i stand til at synke kapslen med modificeret udløsning, kan indholdet strøs ud over blød mad (f.eks. æblemos) og indtages med det samme (se punkt 4.2).

Fordeling

Methylphenidat og dets metabolitter er fordelt i blod mellem plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Methylphenidat og dets metabolitter har en lav plasmaproteinbinding (10-33 %). Fordelingsvolumen var 2,65±1,11 l/kg for d-methylphenidat og 1,80±0,91 l/kg for l-methylphenidat. Methylphenidat kan nemt krydse blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

Biotransformationen af methylphenidat via carboxylesterase CES1A1 er hurtig og ekstensiv. Methylphenidat metaboliseres hovedsageligt til en α-phenyl-2-piperidineddikesyre (ritalinsyre). Peak-plasmakoncentrationen af α-phenyl-2-piperidineddikesyre (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. Akkumulering kan derfor forekomme hos patienter med nyreinsufficiens. Eftersom α-phenyl-2-piperidineddikesyre har lille eller ingen farmakologisk aktivitet, spiller dette en lille terapeutisk rolle. 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 gennemsnitlig halveringstid på ca. 2 timer. Den systemiske clearance er 0,40±0,12 l/h/kg for d-methylphenidat og 0,73±0,28 l/h/kg for l-methylphenidat. Efter oral administration udskilles 78-97 % af dosis i løbet af 48 til 96 timer via urinen og 1-3 % via fæces i form af metabolitter. Der forekommer kun små mængder (<1 %) uomdannet methylphenidat i urinen. Størstedelen af dosis udskilles via urinen som α-phenyl-2-piperidineddikesyre (60-86 %), formentlig uafhængigt af pH-værdien.

Der er ingen klare forskelle i farmakokinetikken for methylphenidat mellem børn med hyperkinetisk sygdom/ADHD og raske, voksne personer. Eliminationsdata fra patienter med normal nyrefunktion tyder på, at udskillelsen af uomdannet methylphenidat via nyrerne stort set ikke ville formindskes ved nedsat nyrefunktion. Dog kan udskillelsen af α-phenyl-2-piperidineddikesyre via nyrerne være reduceret.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Methylphenidat anses som værende potentielt teratogent i kaniner. Der blev observeret spina bifida med deformiteter af ekstremiteter bagtil hos to separate kuld ved en dosis på 200 mg/kg/dag. På en mg/kg-basis var denne dosis ca. 116 gange højere end den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD) på 60 mg til børn og unge. Ved 200 mg/kg/dag var den systemiske eksponering (AUC) af dl-methylphenidat i kaniner 5,1 gange den ekstrapolerede MRHD efter administration af 60 mg (hos børn og unge). Eksponering af næste lavere dosis, hvor spina bifida ikke blev observeret, var 0,72 gange den ekstrapolerede MRHD hos børn og unge. I et andet studie med anvendelse af den høje dosis på 300 mg/kg, hvilket anses som værende den maternelle toksiske dosis, blev der ikke observeret tilfælde af spina bifida i 12 kuld med 92 levende fostre. Ved 300 mg/kg var den systemiske eksponering (AUC) 7,5 gange højere end den ekstrapolerede maksimale terapeutiske eksponering i børn og unge.

Genotoksicitetsstudier afslørede ingen særlig fare for mennesker.

Gentagen oral administration af methylphenidat til unge rotter udviste reduceret spontan lokomotorisk aktivitet ved 50 mg/kg/dag (29 gange højere end MRHD for børn og unge) på grund af overdreven farmakologisk aktivitet af methylphenidat. Eksponering (AUC) ved denne dosis var 15,1 gange højere end den ekstrapolerede maksimale humane terapeutiske eksponering ved den maksimale anbefalede dosis på 60 mg til børn og unge. Der blev observeret mangel i en specifik indlæringsopgave, kun hos hunner og ved den højeste dosis på 100 mg/kg/dag (58 gange højere end MRHD for børn og unge). Ved denne dosis udgjorde den systemiske eksponering 40,1 gange den ekstrapolerede maksimale humane eksponering. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

I modsætning til disse prækliniske fund er langvarig administration af methylphenidat til børn med ADHD veltolereret og forbedrer indsatsen i skolen. Derfor tyder den kliniske erfaring ikke på, at disse indlærings- og adfærdsmæssige resultater i rotter er klinisk relevante.

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 påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertilitet i lave kliniske doser.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke som værende teratogent 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**

Kapselindhold

Ammoniummethacrylat copolymer (type B)

Methacrylsyre-methylmethacrylat copolymer (1:1)

Povidon K 30

Saccharosekugler (indeholdende saccharose og majsstivelse)

Talcum

Triethylcitrat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Yderligere for styrkerne 10, 30, 40 og 60 mg: Gul jernoxid (E172).

Blæktryk

Kaliumhydroxid

Propylenglycol

Rød jernoxid (E172)

Shellacglasur

Ammoniakopløsning, stærk

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Børnesikret blister (Aclar/PVC/Al/PET), i æske.

Pakningsstørrelser

10 mg: 28, 29, 30, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 og 100 kapsler.

20 mg: 28, 29, 30, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 84 og 100 kapsler.

30 mg: 28, 29, 30, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 og 100 kapsler.

40 mg: 28, 29, 30, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 og 100 kapsler.

60 mg: 28, 29, 30, 40, 50, 56, 60 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 64092

20 mg: 64093

30 mg: 64094

40 mg: 64095

60 mg: 64096

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. januar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. marts 2023