

 28. april 2023

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

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

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

30840

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methylphenidate "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Methylphenidate "Stada" 20 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 17,3 mg methylphenidat som 20 mg methylphenidathydrochlorid.

Methylphenidate "Stada" 30 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 25,95 mg methylphenidat som 30 mg methylphenidathydrochlorid.

Methylphenidate "Stada" 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 34,6 mg methylphenidat som 40 mg methylphenidathydrochlorid.

Methylphenidate "Stada" 60 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 51,9 mg methylphenidat som 60 mg methylphenidathydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler med modificeret udløsning

Methylphenidate "Stada" 20 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Uigennemsigtig hård gelatinekapsel (størrelse 3) med hvid top og hvid krop præget med “20” i sort blæk, fyldt med hvide til offwhite kugleformede pellets. Kapsellængde: 15,9 mm.

Methylphenidate "Stada" 30 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Uigennemsigtig hård gelatinekapsel (størrelse 2) med elfenbensfarvet top og elfenbensfarvet krop præget med “30” i sort blæk, fyldt med hvide til offwhite kugleformede pellets. Kapsellængde: 18 mm.

Methylphenidate "Stada" 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Uigennemsigtig hård gelatinekapsel (størrelse 1) med kraftig gul top og kraftig gul krop præget med “40” i sort blæk, fyldt med hvide til offwhite kugleformede pellets. Kapsellængde: 19,4 mm.

Methylphenidate "Stada" 60 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Uigennemsigtig hård gelatinekapsel (størrelse 0) med elfenbensfarvet top og hvid krop præget med “60” i sort blæk, fyldt med hvide til offwhite kugleformede pellets. Kapsellængde: 21,7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

ADHD (Attention-deficit hyperactivity disorder)

Methylphenidate "Stada" 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 stilles i overensstemmelse med gældende DSM-kriterier 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 anamnese 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.

*Særlige diagnostiske overvejelser for ADHD hos voksne*

En diagnose skal stilles i overensstemmelse med gældende DSM-kriterier eller retningslinjerne i ICD-10 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 falde med stigende alder, sandsynligvis på grund af adaptering, neuroudvikling og selvmedicinering. Uopmærksomhedssymptomerne er mere udprægede og påvirker i højere grad voksne med ADHD. En diagnose hos voksne skal omfatte en struktureret patientsamtale for at bestemme de aktuelle 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 "Stada" må ikke påbegyndes, når det er usikkert, om symptomer på ADHD i barndommen kan bekræftes. Diagnose må ikke udelukkende finde sted ud fra tilstedeværelsen af en 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 miljøer (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, nuværende og tidligere komorbide medicinske og psykiatriske sygdomme eller symptomer, familieanamnese med pludselig hjertedød/uforklarlig død samt omhyggelig angivelse af højde (kun relevant for børn) og vægt inden behandling på en vækstkurve (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fortløbende monitorering

Vækst (hos børn/unge), vægt (hos voksne), psykiatrisk status og kardiovaskulær 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 (børn), vægt og appetit bør kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve.
			* Udvikling af nye eller forværring af forud eksisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

Patienterne skal overvåges for risiko for diversion, forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Dosering

De specifikke galeniske egenskaber ved Methylphenidate "Stada" 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, men de resterende 50 % frigives efter ca. 4 timer.

Dosistitrering

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

Langtidsvirkende methylphenidat bør ikke indtages for sent om morgenen, da det kan forårsage søvnforstyrrelser.

Til behandling af hyperkinetisk lidelse/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.

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

Børn (6 år og derover)

Methylphenidate "Stada" skal indtages en gang daglig om morgenen. Den anbefalede startdosis 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 i et konventionelt behandlingsregime med øjeblikkelig frigivelse af en ækvivalent dosis ved morgenmad/frokost.

Voksne

Methylphenidate "Stada" skal indtages en gang daglig, sædvanligvis om morgenen. Tidspunktet for indtagelsen kan tilpasses patientens individuelle behov, men for at undgå søvnforstyrrelser bør indtagelsen ikke være for sent på dagen. Dosis skal titreres individuelt. Der bør anvendes det doseringsregime, der opnår tilfredsstillende symptomkontrol med den laveste totale dosis. Det er kun formuleringen af methylphenidat 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 "Stada" hos patienter, der i øjeblikket ikke får methylphenidat, er 20 mg en gang daglig. Dosering af Methylphenidate "Stada" kan justeres med 20 mg-stigninger i ugentlige intervaller hos voksne. Til lavere doser eller mindre intervaller er der andre styrker af Methylphenidate "Stada" eller andre produkter indeholdende methylphenidat tilgængelige.

Patienter, der går fra methylphenidat-behandling i barndommen til voksenalderen Behandling bør fortsættes med den samme daglige dosis. Hvis patienten tidligere blev behandlet med en formulering med øjeblikkelig frigivelse, skal der foretages en konvertering til en passende anbefalet dosis af Methylphenidate "Stada" (se ”Skift patienters behandling til Methylphenidate "Stada"” nedenfor).

Periodisk vurdering af behandlingen af ADHD

Methylphenidate "Stada" bør seponeres periodisk 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.

Særlige populationer

*Ældre*

Methylphenidate "Stada" bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt hos ADHD-patienter over 60 år.

*Nedsat leverfunktion*

Methylphenidate "Stada" er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Forsigtighed skal udvises hos disse patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Methylphenidate "Stada" er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed skal udvises hos disse patienter.

*Børn under 6 år*

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

Skift af patienters behandling til Methylphenidate "Stada"

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

Den anbefalede dosis af Methylphenidate "Stada" skal 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 "Stada" til patienter, der skiftes fra en formulering med øjeblikkelig frigivelse eller en formulering med modificering udløsning, er:

**Tabel** **1**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tidligere dosis af methylphenidat** | **Anbefalet dosis af Methylphenidate "Stada"** |
| Øjeblikkelig frigivelse | Modificering udløsning |  |
| 5 mg methylphenidat to gange daglig | 10 mgmethylphenidat med modificeret udløsning | 10 mg daglig |
| 10 mg methylphenidat to gange daglig | 20 mgmethylphenidat med modificeret udløsning | 20 mg daglig |
| 15 mg methylphenidat to gange daglig | 30 mgmethylphenidat med modificeret udløsning | 30 mg daglig |
| 20 mg methylphenidat to gange daglig | 40 mgmethylphenidat med modificeret udløsning | 40 mg daglig |
| 30 mg methylphenidat to gange daglig | 60 mgmethylphenidat med modificeret udløsning | 60 mg daglig |

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

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

Langvarig anvendelse (længere end 12 måneders)

Sikkerhed og virkning ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke 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. 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 og med prøveperioder uden medicin 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 bør ophøre, hvis symptomerne ikke forbedres i løbet af en måned efter passende dosisjusteringer. Hvis symptomerne forværres paradoksalt eller andre bivirkninger opstår, skal dosis reduceres, eller lægemidlet skal seponeres.

*Voksne*

Det er kun formuleringen med modificeret udløsning, der er godkendt til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt for andre formuleringer.

**Administration**

Methylphenidate "Stada" er til oral anvendelse.

Methylphenidate "Stada" hårde kapsler med modificeret udløsning kan indtages med eller uden mad. Kapslerne kan synkes som hele kapsler eller alternativt kan de administreres ved at strø kapslens indhold over en lille smule mad.

Methylphenidate "Stada" hårde kapsler med modificeret udløsning må ikke knuses, tygges eller deles.

Administration ved at strø kapslens indhold på mad

For at lette indtagelse kan kapslen med modificeret udløsning åbnes forsigtigt, og kuglerne kan 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 er strøet over maden (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 monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5).
			* 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).
			* Forud eksisterende 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).
			* Forud eksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormaliteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med Methylphenidate "Stada" 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 symptomerne (for børn i forhold til alder).

Langvarig brug (over 12 måneder)

Sikkerhed og effekt ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke 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 omhyggelig og kontinuerlig 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 og med prøveperioder uden medicin 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.

Ældre

Methylphenidate "Stada" bør ikke anvendes hos ældre. Sikkerhed og effekt hos patienter med ADHD over 60 år er ikke fastlagt.

Børn under 6 år

Methylphenidate "Stada" 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. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere specialistvurdering 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. Ændringer i diastoliske og systoliske blodtryksværdier blev også observeret i data fra kliniske studier 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 methylphenidat er kontraindiceret. Se pkt. 5.1 i afsnittet "ADHD hos voksne".

**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 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 behandling med 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 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.**

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordinering 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 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 patienter uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer, bør en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være relevant.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. 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, samt at det kan være nødvendigt at titrere dosis op eller ned. Seponering af behandlingen bør 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.

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 disse 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, herunder 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 den endelige højde og vægt er i øjeblikket ukendt og bliver undersøgt.

**Højde (børn), 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.

Tics

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske eller verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Familieanamnese skal vurderes, og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom skal gå forud for brugen af methylphenidat. Patienterne bør monitoreres regelmæssigt 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.**

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 monitoreres nøje 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), og 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 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. Der må kun anvendes en formulering med modificeret udløsning til behandling af ADHD hos voksne.

Nyre- eller leverinsufficiens

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

Hæmatologiske virkninger

Sikkerheden ved langvarig behandling med methylphenidat er ikke fuldstændig kendt. I tilfælde af leukopeni, trombocytopeni, anæmi eller andre forandringer, inklusive tegn på alvorlige nyre- eller leversygdomme, bør seponering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

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 søge lægehjælp øjeblikkeligt, hvis de får unormalt vedvarende eller hyppige og smertefulde erektioner.

Lægemiddelscreening

Dette produkt indeholder methylphenidat, hvilket kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunoassay-screeningstest.

Dopingadvarsel

Atleter skal være opmærksomme på, at dette lægemiddel kan give positive resultater ved dopingtests.

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

Farmakokinetisk interaktion

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

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

Indberetninger viser dog, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af coumarine antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive 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 afsnittet om kardiovaskulære lidelser 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 MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

*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.

*Halogenerende anæstetika*

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

*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.

*Dopaminerge lægemidler*

Der bør udvises forsigtighed, når methylphenidat administreres samtidig med dopaminerge lægemidler, inklusive antipsykotika.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et kohortestudie af i alt ca. 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, medmindre der tages en klinisk beslutning om, at udskydelse af behandlingen kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Amning

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

Der foreligger en 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.

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 Virkninger 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). Methylphenidat kan have en moderat virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger og rådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger med methylphenidat, som blev observeret under kliniske studier og efter markedsføring. Hvis bivirkningerne med Methylphenidate "Stada" og frekvenserne med andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt.

Tabellen gælder for data indsamlet for børn, unge og voksne.

Vurderet 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)

|  |
| --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |
| Almindelig | Nasofaryngitis |
| Ikke almindelig | Mave-tarm-katar |
| *Blod og lymfesystem* |  |
| Meget sjælden | Leukopeni, trombocytopeni, anæmi, trombocytopenisk purpura |
| Ikke kendt | Pancytopeni |
| *Immunsystemet* |  |
| Ikke almindelig | Overfølsomhedsreaktioner såsom angio-neurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pruritus\*, udslæt og eruptioner\* |
| *Metabolisme og ernæring\** |
| Meget almindelig | Nedsat appetit\*\* |
| Almindelig | Anoreksi, moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn\*Vægttab hos voksne\* |
| *Psykiske forstyrrelser\** |
| Meget almindelig | Søvnløshed, nervøsitet |
| Almindelig | Unormal adfærd\*, aggression, agitation\*, angst\*, depression\*, irritabilitet, affektlabilitet, rastløshed\*\*, tænderskæren\*, søvnforstyrrelse\*\*, nedsat libido\*\*\*, angstanfald\*\*\*, stress\*\*\*, bruxismus\*\*\*\* |
| Ikke almindelig | Hyperårvågenhed, auditive, visuelle og taktile hallucinationer\*, ændret humør, humørsvingninger, vrede, selvmordsforestillinger, grådlabilitet, psykotiske sygdomme\*, tics\* eller forværring af forud eksisterende tics ved Tourettes syndrom\*, anspændthed\*\*\* |
| Sjælden | Mani\*, desorientering, libidoforstyrrelse |
| Meget sjælden | Selvmordsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)\*, forbigående nedtrykthed\*, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokusering |
| Ikke kendt | Vrangforestillinger\*, tankeforstyrrelser\*, konfus tilstand, afhængighed, logorrhea, tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med øjeblikkelig frigivelse |
| *Nervesystemet* |
| Meget Almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Tremor\*\*, døsighed, svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet  |
| Ikke almindelig | Sedation, akatisi\*\*\* |
| Meget sjælden | Kramper, koreoatetoide bevægelser, reversible iskæmisk neurologisk deficit, neuroleptisk malign syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så methylphenidats rolle er ikke kendt)  |
| Ikke kendt | Cerebrovaskulære sygdomme\* (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage, cerebral arteritis, cerebral okklusion og cerebrovaskulære hændelser), grand mal kramper\*, migræne, stammen |
| *Øjne* |
| Ikke almindelig  | Diplopi, sløret syn |
| Sjælden | Akkomodationsbesvær, mydriasis, synsforstyrrelser |
| *Hjerte* |
| Almindelig | Takykardi\*\*, palpitationer, arytmier |
| Ikke almindelig | Brystsmerter |
| Sjælden | Angina pectoris |
| Meget sjælden | Hjertestop, myokardieinfarkt |
| Ikke kendt | Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler |
| *Vaskulære sygdomme\** |
| Almindelig | Hypertension, perifer kulde\*\* |
| Meget sjælden | Cerebral arteritis og/eller okklusion, Raynauds fænomen |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| AlmindeligIkke kendt  | Hoste, faryngolaryngeale smerter, dyspnø\*\* Epistaxis |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Meget Almindelig | Kvalme\*\*, mundtørhed\*\* |
| Almindelig | Abdominalsmerter, mavegener, opkastning, dyspepsi\*\*\*, tandpine\*\*\*, diarré (disse bivirkninger forekommer oftest i starten af behandlingen og kan mildnes ved samtidig indtagelse af mad) |
| Ikke almindelig | Forstoppelse |
| *Lever og galdeveje* |
| Ikke almindelig  | Stigning i leverenzymer |
| Meget sjælden  | Unormal leverfunktion, herunder hepatisk koma |
| *Hud og subkutane væv* |
| Almindelig | Hyperhidrose\*\*, alopeci, pruritus, udslæt, urticaria |
| Ikke almindelig | Angioneurorisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande |
| Sjælden | Makuløst udslæt, erythem |
| Meget sjælden | Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelinduceret udslæt |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
| Almindelig | Artralgi |
| Ikke almindelig | Myalgi, muskelstivhed, muskeltrækninger\*\*\* |
| Meget sjælden Ikke kendt | MuskelkramperTrismus\* |
| *Nyrer og urinveje* |
| Ikke almindeligIkke kendt | HæmaturiInkontinens |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |
| Sjælden | Gynækomasti |
| Ikke kendt | Erektil dysfunktion, priapisme, øgede antal erektioner, forlængede erektioner  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Almindelig | Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn\*, nervøsitet\*\*\*, træthed\*\*, tørst\*\*\* |
| Ikke almindelig | Brystsmerter |
| Meget sjælden | Pludselig hjertedød\* |
| Ikke kendt | Brystgener, hyperpyreksi |
| *Undersøgelser* |
| Almindelig | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis stigning)\*, vægttab\* |
| Ikke almindelig | Hjertemislyd\*, forhøjet leverenzym |
| Meget sjælden | Forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod, reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal |

\* Se pkt. 4.4.

\*\* Bivirkninger fra kliniske studier med voksne patienter, der blev rapporteret med en højere frekvens end hos børn og unge.

\*\*\*  Bivirkninger fra kliniske studier med voksne, der ikke blev rapporteret 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**

Når patienter behandles for overdosering, skal der tages højde for den forsinkede frigivelse af methylphenidat fra formuleringer med forlænget virkning.

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 methylphenidate.

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 kan der indgives en nøjagtig titreret dosis af benzodiazepin før ventrikelskylningen.

Der skal sørges for intensiv pleje for at opretholde tilstrækkelig cirkulation og respiration. Ekstern nedkøling kan være nødvendigt for at reducere hyperpyreksi.

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

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralt virkende sympathomimetica.

ATC-kode: N 06 BA 04.

Virkningsmekanisme

Methylphenidat, som er det aktive indholdsstof i Methylphenidate "Stada", 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 sammensætning 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 fx 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-ekstensionstudie.

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 vedligeholdelsen 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 totalscore og SDS totalscore ved behandling / (LOCF\*) i Periode 1**

|  |  | Methylphenidat40 mg | Methylphenidat60 mg  | Methylphenidat80 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 totalscore 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 tosidede signifikansniveau (alfa) af testen efterfulgt af den forlængede ’gatekeeping’ procedure.

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

Vedligeholdelse af effekten af methylphenidat blev vurderet ved at måle procentdelen af behandlingsfejl med methylphenidat sammenlignet med placebogruppen i slutningen af den 6-måneders vedligeholdelsesperiode (se tabel 3). Da methylphenidat-dosis var optimeret i Periode 2, var der 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\*(signifikansniveau\*\*) |
| 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) |  |  |

\* Tosidet p-værdi baseret på en sammenligning mellem hver methylphenidatgruppe og placebo ved brug af den logistiske regressionsmodel.

\*\* Signifikansniveau=endelige tosidede 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 ekstensionstudierne, modtog i alt 354 patienter methylphenidat kontinuerligt i >6 måneder og 136 patienter i >12 måneder.

Methylphenidats bivirkningsprofil ændredes ikke ved den længere behandlingsvarighed af voksne patienter med ADHD, som set under ekstensionstudiet. Bivirkningsprofilen set i ekstensionstudiet var tilsvarende den set i hovedstudiet. Uforudsete alvorlige bivirkninger sås ikke i ekstensionstudiet, 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 "Stada" er et racemisk lægemiddel bestående af d-methylphenidat og l-methylphenidat i forholdet 1:1.

Absorption

Efter en oral administration af methylphenidat (hårde kapsler med modificeret udløsning) til børn diagnosticeret med ADHD og voksne absorberes methylphenidat hurtigt og producerer en bimodal plasmakoncentrationstidsprofil (dvs. to distinkte peaks med ca. 4 timers mellemrum). Den relative biotilgængelighed af methylphenidat med modificeret udløsning givet en gang dagligt til børn og voksne er sammenlignelig med den samme total dosis for methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse givet to gange dagligt.

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

Fødevarepåvirkning

Methylphenidate "Stada" hårde kapsler med modificeret udløsning kan administreres med eller uden mad. Der ses ingen forskel i biotilgængeligheden for methylphenidat når administreret med enten en fedtrig morgenmad eller æblemos sammenlignet med administration under fastende forhold. Der er ingen tegn på dosis-dumpning i nærvær eller fravær af 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 i blod fordelt mellem plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Bindingen til plasmaproteiner er lav (10-33 %) for methylphenidat og dets metabolitter. Fordelingsvolumen efter indgivelse af en enkelt intravenøs dosis er 2,65±1,1 l/kg for d-methylphenidat og 1,8±0,9 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 gennemsnitlige clearance efter en enkelt intravenøs dosis 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 klar 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 reduceretspontan 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 påvirker 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*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Hypromellose

Talcum

Methakrylsyre-methacrylatcopolymer (1:1)

Triethylcitrat

Ethylcellulose

Hydroxypropylcellulose

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Kun 30 mg, 40 mg og 60 mg:

Gul jernoxid (E172)

*Blæktryk*

Shellacglasering

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

**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**

HDPE-beholdere med børnesikret lukning (PP).

Eller

Børnesikret aluminium PVC/PE/PVDC blister

Pakningsstørrelser: 10, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84 og 100 hårde kapsler med modificeret udløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 59854

30 mg: 59855

40 mg: 59856

60 mg: 59857

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. april 2023