



PRODUKTRESUMÉ

for

Methylphenidate "Consilient Health", oral opløsning

0. D.SP.NR.
33194

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Methylphenidate "Consilient Health"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml oral opløsning indeholder 2 mg methylphenidathydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Propylenglycol 90 mg/ml

Sorbitol 175 mg/ml

Natriumbenzoat 0,4 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Oral opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) (børn over 6 år og unge)

Methylphenidat er indiceret som en del af et omfattende behandlingsprogram for ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) til børn over 6 år og unge, når andre terapeutiske tiltag er utilstrækkelige. Behandlingen skal foregå under overvågning af en læge med speciale i behandling af adfærdsforstyrrelser hos børn. En diagnose skal foretages i overensstemmelse med DSM kriterierne eller retningslinjerne i ICD og skal være baseret på en komplet anamnese samt vurdering af patienten. Diagnosen kan ikke stilles udelukkende på grundlag af tilstedeværelsen af et eller flere symptomer.

Den specifikke ætiologi for denne sygdom er ukendt, og der foreligger ingen specifik diagnostisk test. Medicinske og specialiserede psykologiske, pædagogiske og sociale ressourcer er nødvendige for at kunne stille en passende diagnose.

Et omfattende behandlingsprogram indeholder sædvanligvis psykologiske, pædagogiske og sociale tiltag samt farmakoterapi med det formål, at stabilisere børn med adfærdsforstyrrelser, som er karakteriseret af symptomer, der kan omfatte en kronisk anamnese med manglende evne til at fastholde opmærksomhed, distraktion, følelsesmæssig labilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, milde neurologiske tegn samt en unormal EEG. Indlæringsevnen vil måske være hæmmet. Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD og beslutningen om brug af dette lægemiddel skal baseres på en meget udførlig vurdering af sværhedsgraden og varigheden af barnets symptomer i forhold til barnets alder. Relevant pædagogisk støtte og psykologiske tiltag er sædvanligvis nødvendige. Hvis andre terapeutiske tiltag har været utilstrækkelige, skal beslutningen om at ordinere et stimulantia baseres på en udførlig vurdering af sværhedsgraden af barnets symptomer. Brug af methylphenidat bør altid ske i overensstemmelse med den godkendte indikation samt forskrifter/diagnostiske retningslinjer.

Narkolepsi (hos voksne)

Symptomer på narkolepsi omfatter træthed i dagtimerne, uhensigtsmæssige søvnepisoder og pludseligt tab af muskeltonus.

Methylphenidate "Consilient Health" er en andevalgsbehandling til afhjælpning af udtalt træthed i dagtimerne hos patienter, der lider af narkolepsi. Behandlingen bør altid håndteres af læger med særlig erfaring med narkolepsi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Narkolepsi

Voksne

Gennemsnitsdosen er 10-15 ml (20–30 mg). Den daglige dosis bør deles i 2-3 lige store doser. Nogle patienter har behov for daglige doser på 20-30 ml (40-60 mg), mens andre responderer på daglige doser på 5-7,5 ml (10-15 mg). Patienter der ikke kan falde i søvn, hvis lægemidlet tages sent på dagen, bør tage den sidste dosis før kl. 18.

Det er nødvendigt at fastholde en regelmæssig døgnrytme med faste sengetider under behandling for narkolepsi. Medicineringen bør tilpasses denne rytme.

Behandlingsvarighed

Efterfølgende et tilstrækkeligt behandlingsrespons bør behandlingen med et lægemiddel for narkolepsi fortsættes, så længe det har en klinisk virkning.

ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder)

Behandling skal initieres under overvågning af en læge med erfaring i behandling af adfærdsforstyrrelser hos børn og unge.

Screening forud for behandling

Før ordination er det nødvendigt at foretage en *baseline*-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og puls. En detaljeret anamnese bør dokumentere ledsagende medicineringer, tidligere og nuværende komorbide medicinske og psykiske sygdomme eller symptomer, familieanamnese med pludselig hjertedød/uforklarlig død samt nøjagtig registrering af højde og vægt på en vækstkurve forud for behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fortløbende overvågning

Patientens vækst, psykiske og kardiovaskulære status bør overvåges løbende (se pkt. 4.4).

- Blodtryk og puls skal noteres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst en gang hver 6. måned;
- Højde, vægt og appetit skal noteres på en vækstkurve mindst en gang hver 6. måned;
- Udvikling af nye og forværring af eksisterende psykiske sygdomme bør kontrolleres ved hver dosisjustering og derefter mindst en gang hver 6. måned samt ved hver konsultation. Patienter bør overvåges grundet risikoen for videresalg, forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Dosistitrering

Omhyggelig dosistitrering er nødvendigt ved behandlingsstart med methylphenidat. Dosistitrering bør påbegyndes ved den lavest mulige dosis.

Den maksimale daglige dosis af methylphenidat er 60 mg.

Børn (over 6 år)

Start med 2,5 ml (5 mg) en eller to gange dagligt (f.eks. i forbindelse med morgenmad og frokost), og derefter dosis samt, hvis nødvendigt, indgivelseshyppigheden ved ugentlige forøgelse på 2,5-5 ml (5-10 mg) af den daglige dosis. Total daglig dosis over 30 ml (60 mg) anbefales ikke. Den totale daglige dosis bør indgives i opdelt doser (sædvanligvis 2-3).

For at undgå problemer med at falde i søvn bør den sidste dosis normalt ikke gives inden for 4 timer før sengetid. Hvis virkningen af medicinen aftager for tidligt i løbet af aftenen, kan adfærdsproblemer og/eller manglende evne til at falde i søvn muligvis vende tilbage. Dette kan muligvis afhjælpes af en lille aftendosis. Fordele og ulemper ved en lille aftendosis kontra problemer med at falde i søvn bør overvejes.

Langvarigt (mere end 12 måneder) brug hos børn og unge

Sikkerheden og virkningen ved langvarigt brug af methylphenidat er ikke blevet systematisk undersøgt i kontrollerede studier. Behandling med methylphenidat behøver og bør ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat seponeres normalt under eller efter puberteten. Lægen, som vælger at behandle børn og unge med ADHD med methylphenidat over længere perioder (over 12 måneder) bør med jævne mellemrum revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient via forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales at seponere methylphenidat mindst en gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i løbet af en skoleferie). En forbedring kan være vedvarende, hvis medicinen seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Dosisreduktion og seponering

Behandlingen skal ophøre, hvis der ikke er forbedring af symptomerne efter passende dosisjustering i løbet af en måned. Hvis der opstår paradoksalt forværring af symptomer eller andre alvorlige bivirkninger, skal dosen reduceres eller seponeres.

Voksne

Methylphenidat er ikke indiceret til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning for denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre (>65 år)

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

Børn under 6 år

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

Lever- og nyreinsufficiens

Methylphenidathydrochlorid er ikke undersøgt hos patienter med lever- og nyreinsufficiens. Forsigtighed bør udvises med disse patienter.

Administration

Methylphenidate "Consilient Health" anvendes oralt.

Ryst flasken i mindst 10 sekunder før brug. En doseringsprøjte på 10 ml (med inddelinger på 0,5 ml) medfølger for at sikre en præcis afmåling af den ordinerede dosis oral opløsning. Det anbefales, at en sundhedsperson instruerer patienten eller værgen i, hvilken sprøjte, der skal anvendes for at sikre, at den korrekte volumen administreres.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Glaukom
- Fæokromocytom
- Under behandling med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller indenfor mindst 14 dage efter seponering af disse lægemidler grundet risikoen for hypertensiv krise (se pkt. 4.5)
- Hypertyreoidisme eller tyreotoksikose
- Diagnosticeret eller anamnese med svær depression, anorexia nervosa/anorektiske lidelser, suicidal adfærd, psykotiske symptomer, svære stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline-personlighedsforstyrrelse
- Diagnosticeret eller anamnese med svær og episodisk (type 1) bipolar (affektiv) lidelse (som ikke er velkontrolleret)
- Præeksisterende kardiovaskulære lidelser herunder svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, medfødt hæmodynamisk signifikant hjertesygdom, kardiomyopati, myokardieinfarkt, potentielt livstruende arytmier og kanalopatioer (sygdomme forårsaget af dysfunktion af ionkanaler)
- Prækstisterende cerebrovaskulære lidelser, cerebral aneurisme, vaskulære anomalier herunder vaskulitis eller apopleksi eller kendte risikofaktorer for cerebrovaskulære lidelser

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Langvarig brug (mere end 12 måneder) hos børn og unge

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke tilstrækkeligt og systematisk unversøgt i kontrollerede studier. Behandling med methylphenidat skal og bør ikke være på ubestemt tid. Behandling med methylphenidat seponeres normalt under eller efter puberteten. Patienter i langvarig behandling (dvs. over 12 måneder) skal overvåges omhyggeligt og kontinuerligt i henhold til retningslinjerne i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær status, vækst, appetit, udvikling af nye eller forværring af eksisterende psykiske lidelser. De psykiske lidelser, der skal overvåges for, er beskrevet herunder og omfatter bl.a. motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, uro, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og udtalt perseveration.

Lægen, som vælger at behandle børn og unge med ADHD med methylphenidat over længere perioder (over 12 måneder) bør med jævne mellemrum revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient via forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales at seponere methylphenidat mindst en gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i løbet af en skoleferie). En forbedring kan være vedvarende, hvis medicinen seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Voksne

Methylphenidat er ikke indiceret til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning for denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre

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

Børn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

Patienter, som er i betragtning til behandling med stimulantia, bør have udført en detaljeret anamnese (herunder en evaluering af familieanamnese i forhold til pludselig hjertedød eller uforklarlig død eller malign arytmie) og have foretaget en fysisk undersøgelse for at vurdere, tilstedeværelse af hjertesygdom. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere specialistvurdering af hjertet.

Patienter, som får symptomer såsom palpitationer, anstrengelsesangina, uforklarlig synkope, dyspnø eller andre symptomer, der indikerer hjertesygdom under behandlingen med methylphenidat, bør omgående have hjertet undersøgt af en specialist.

Analysen af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, der tager methylphenidat oftere oplever ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på mere end 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. Der er ikke kendskab til de kort- og langvarige kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge, men muligheden for kliniske komplikationer kan ikke udelukkes på baggrund af de virkninger, der fremgår af data fra kliniske studier.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, hvis underliggende sygdomstilstande kan påvirkes af stigninger i blodtryk eller puls. Se pkt. 4.3 for lidelser, hvor behandling med methylphenidat er kontraindiceret.

Den kardiovaskulære tilstand bør overvåges nøje. Blodtryk og puls bør noteres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst en gang hver 6. måned.

Brugen af methylphenidat er kontraindiceret hos visse præeksisterende kardiovaskulære lidelser, **medmindre en børnelæge er blevet konsulteret (se pkt. 4.3).**

Pludselig død og præeksisterende hjertemisdannelser eller andre alvorlige hjertesygdomme

Der er rapporteret om pludselig død i forbindelse med brug af CNS-stimulantia (stimulantia målrettet centralnervesystemet) ved normale doser hos børn, hvoraf nogle af disse havde hjertemisdannelser eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selvom nogle alvorlige hjerteproblemer i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, anbefales det ikke at give stimulantia til børn eller unge med kendte hjertemisdannelser, kardiomyopati, alvorlig unormal hjerterytme eller andre alvorlige hjerteproblemer, der kan gøre dem mere sårbare over for sympatomimetiske virkninger af et stimulantia.

Forkert brug og kardiovaskulære hændelser

Forkert brug af CNS-stimulantia kan være forbundet med pludselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære lidelser

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstande, til hvilke methylphenidat er kontraindiceret. Patienter med yderligere risikofaktorer (såsom kardiovaskulær sygdom i anamnesen, samtidig behandling med lægemidler, der øger blodtrykket) bør, ved hvert lægebesøg efter behandlingsstart med methylphenidat, undersøges for neurologiske tegn og symptomer. Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden idiosynkratisk reaktion ved methylphenidat-eksponering. Der foreligger kun begrænset evidens for, at højrisikopatienter kan identificeres, og initialt ondt af symptomer, kan være den første indikation på en underliggende medicinsk tilstand. Tidlig diagnosticering, i høj grad baseret på mistanke, kan fordrer en omgående seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, der får nye neurologiske symptomer, som er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under behandling med methylphenidat.

Disse symptomer kan omfatte svær hovedpine, følelseløshed, kraftesløshed, lammelse samt koordinations-, syns-, tale-, sprog- og hukommelsesbesvær.

Behandling med methylphenidat er ikke kontraindiceret hos patienter med hemipleget cerebral parese.

Priapisme

Der er rapporteret om langvarige og smertefulde erektioner ved brug af lægemidler, der indeholder methylphenidat, hovedsagligt i forbindelse med en ændring i behandlingsregimet for methylphenidat (se pkt. 4.8). Patienter, der udvikler unormalt langvarige eller hyppige og smertefulde erektioner, skal omgående søge lægehjælp.

Psykiske forstyrrelser

Komorbiditet af psykiatiske sygdomme ved ADHD er almindelig, og skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Forud for behandlingsstart med methylphenidat bør patienten undersøges for præeksisterende psykiatiske sygdomme og familieanamnese af psykiatiske sygdomme skal indhentes (se pkt. 4.2.). Der bør ikke gives

methylphenidat ved pludselig opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forud eksisterende psykiatriske sygdomme, med mindre de gavnlige virkninger opvejer risici for patienten.

Der bør monitoreres for udvikling eller forværring af psykiatriske sygdomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation; seponering af behandling kan være hensigtsmæssig.

Forværring af forud eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Hos psykotiske patienter kan indgivelse af methylphenidat forværre symptomer på adfærdsforstyrrelse og tankeforstyrrelse.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) opstået som følge af behandling eller mani hos børn og unge, der ikke har psykisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser. Hvis der opstår maniske eller psykotiske symptomer bør det overvejes, om methylphenidat spiller en mulig kausal rolle, og om seponering af behandlingen kan være nødvendig.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Behandling med stimulantia kan være årsag til forekomst eller forværring af aggression eller fjendtlighed (se pkt. 4.8). Patienter i behandling med methylphenidat bør overvåges nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst en gang hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere behovet for justering af behandlingsregimet for patienter, som oplever adfærdsændringer, og overveje et muligt behov for op- eller nedtitrering af dosis. Afbrydelse af behandlingen kan overvejes.

Suicidal adfærd

Patienter, som får selvmordstanker eller -adfærd under behandling for ADHD, bør omgående undersøges af lægen. Forværring af en underliggende psykisk sygdom samt en kausal sammenhæng af behandling med methylphenidat, bør tages i betragtning. Behandling af den underliggende psykiske sygdom kan være nødvendig, og en mulig seponering af methylphenidat bør overvejes.

Tics

Methylphenidat er forbundet med fremkomst eller forværring af motoriske og vokale tics. Der er også rapporteret om forværring af Tourettes syndrom (se pkt. 4.8). Familieanamnesen bør udredes, og en klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos børn bør gå forud for brug af methylphenidat. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. **Overvågning bør finde sted ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst en gang hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Angst, agitation eller anspændthed

Methylphenidat er associeret med forværring af præeksisterende angst, agitation eller anspændthed (se pkt. 4.8). Der bør foretages en klinisk undersøgelse for angst, uro eller anspændthed forud for brug af methylphenidat, og patienterne bør **regelmæssigt overvåges for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandling, hver ved dosisjustering og efterfølgende mindst en gang hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Typer af bipolar lidelse

Der bør udvises særlig forsigtighed ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med komorbid bipolar lidelse (herunder ubehandlet type 1 bipolar lidelse eller andre former for bipolar lidelse) grundet bekymring for udvikling af en blandet/manisk episode hos denne type patienter. Patienter med komorbide depressive symptomer bør, forud for behandlingsstart med methylphenidat, screenes grundigt for at fastslå, om der er risiko for bipolar lidelse; denne type screening bør omfatte en detaljeret psykiatrisk anamnese, herunder selvmord, bipolar lidelse eller depression i familieanamnesen. **Tæt vedvarende overvågning er essentiel med denne type patienter (se ovenover 'Psykiske forstyrrelser' og pkt. 4.2). Patienter bør undersøges for symptomer ved hver dosisjustering og efterfølgende mindst en gang hver 6. måned og ved hver konsultation.**

Vækst

Der er rapporteret om moderat væksthæmning og reduktion af vægtøgning ved langvarigt brug af methylphenidat hos børn (se pkt. 4.8).

Virkningerne af methylphenidat på sluthøjde og slutvægt er ikke kendt og bliver på nuværende tidspunkt undersøgt.

Væksten bør overvåges under behandling med methylphenidat: Højde, vægt og appetit bør noteres mindst en gang hver 6. uge på en vækstkurve. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen midlertidigt hos patienter, der ikke vokser eller øger deres højde og vægt som forventet.

Krampeanfald

Methylphenidat bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Methylphenidat vil muligvis sænke krampetærsklen hos patienter med krampeanfald i anamnesen, unormale EEG-værdier uden krampeanfald i anamnesen og i sjældne tilfælde hos patienter uden krampeanfald og unormale EEG-værdier i anamnesen. Hvis hyppigheden af krampeanfald forøges, eller der fremkommer nye anfald, bør methylphenidat seponeres.

Misbrug, forkert brug og videresalg

Patienter bør overvåget nøjes grundet risikoen for videresalg, forkert brug og misbrug af methylphenidat.

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt stof- eller alkoholafhængighed grundet risikoen for misbrug, forkert brug og videresalg.

Kronisk misbrug af methylphenidat kan føre til udtalt tolerance og psykisk afhængighed med varierende grad af unormal adfærd. Der kan forekomme regulere psykotiske episoder kan opstå, især som respons på parenteralt misbrug.

Patientens alder, tilstedeværelsen af risikofaktorer for stofmisbrug (såsom komorbid oppositionel adfærdsforstyrrelse [ODD] eller adfærdsforstyrrelse og bipolar lidelse) samt tidligere eller aktuelt stofmisbrug bør tages i betragtning, når der fastlægges et behandlingsforløb for ADHD. Der bør udvises forsigtighed ved følelseslabile patienter, såsom patienter med stof- eller alkoholafhængighed i anamnesen, da denne type patienter kan øge dosen på eget initiativ.

Methylphenidat eller andre stimulantia kan være uegnede til nogle patienter med høj risiko for misbrug, og behandling med non-stimulantia bør derfor overvejes.

Seponering

Nøje overvågning er påkrævet under seponering, da dette kan afsløre depression såvel som kronisk hyperaktivitet. Nogle patienter kræver langvarig opfølgning.

Omhyggelig monitorering under seponering af misbrug er påkrævet, da der kan opstå svær depression.

Træthed

Methylphenidat bør ikke bruges til forebyggelse eller behandling af normale træthedstilstande.

Valg af methylphenidatformulering

Valget af methylphenidatformulering må foretages af den behandlende specialist på individuel basis og afhænger af den ønskede varighed af virkningen.

Lægemiddelscreening

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

Nyre- eller leverinsufficiens

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

Hæmatologiske virkninger

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 175 mg sorbitol pr. ml. Patienter med arvelig fruktoseintolerans (HFI) bør ikke tage/gives dette lægemiddel. Den additive effekt af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fruktose) og indtag af sorbitol (eller fruktose) via kosten bør tages i betragtning. Sorbitolindholdet i lægemidler til oral anvendelse kan påvirke biotilgængeligheden af andre samtidigt administrerede lægemidler til oral anvendelse.

Dette lægemiddel indeholder 90 mg propylenglycol pr. ml.

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg natriumbenzoat pr. ml.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, så det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetisk interaktion

Det er uvist, om methylphenidat kan påvirke plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed ved samtidig administration af methylphenidat og andre lægemidler, især lægemidler med et snævert terapeutisk vindue.

Methylphenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad af cytokrom P450. Induktorer eller hæmmere af cytochrom P450, forventes ikke at have nogen relevant indflydelse på methylphenidats farmakokinetik. Omvendt, d- og l-enantiomererne af methylphenidat hæmmer 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 og ophør foretaget samtidig med methylphenidat.

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 MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Brug sammen med alkohol

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

Brug sammen med anæstetika

Der er risiko for pludselig blodtryksstigning og øget hjerterefrekvens under operation. Hvis operationen er planlagt, skal methylphenidat ikke anvendes på operationsdagen.

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

Sikkerheden ved lang tids anvendelse 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 tricykliske antidepressiva), eller med dopaminantagonister, inklusive antipsykotika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om methylphenidats indvirkning på fertiliteten. Der er ikke observeret relevante virkninger i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder

Der er ingen særlige anbefalinger for kvinder i den fertile alder. For kvinder, der planlægger at blive gravide, se underpunktet 'Graviditet' herunder.

Graviditet

Data fra et kohortestudie af i alt cirka 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 yderligere 3 spædbørn født med kongenitte hjertemisdannelser for hver 1 000 kvinder, der modtog methylphenidat i løbet af graviditetens første trimester, sammenlignet med ikke-eksponerede graviditeter.

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

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet ved doser toksiske for moderen (se pkt. 5.3). Methylphenidat frarådes under graviditet, medmindre der tages en klinisk beslutning om, at udskydelse af behandlingen kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Methylphenidathydrochlorid oral opløsning indeholder yderligere propylenglycol (se pkt. 4.4).

Amning

Der er fundet methylphenidat i human modermælk hos kvinder i behandling med methylphenidat.

Der foreligger én case-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.

Methylphenidathydrochlorid oral opløsning indeholder yderligere propylenglycol (se pkt. 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, herunder akkomodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Methylphenidat påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger og tilrådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom føre motorkøretøj eller betjene maskiner hvis påvirket.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser alle de bivirkninger med methylphenidat, som blev observeret under kliniske forsøg og i spontane rapporteringer efter markedsføring, samt bivirkninger, der er rapporteret med andre formuleringer af methylphenidathydrochlorid. Hvis hyppighederne af bivirkninger ved henholdsvis methylphenidat og andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste hyppighed fra begge databaser anvendt.

Vurderet hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); Meget sjældent ($< 1/10\ 000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

System-organ klasse	Bivirkning					
	Hyppighed					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis					
Blod og lymfesystem					Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immun-system et			Overfølsomhed sreaktioner såsom angio-neurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria, pru-ritus ¹ , udslæt og eruptioner ¹			
Metabolisme og ernæring ¹	Nedsat ap-petit	Anoreksi, moderat nedsat vægtøgning eller højdevækst ved langvarig anvendelse hos børn ¹				
Psykiske forstyrrelser ¹	Søvnløshed, nervø-sitet	Affekt-labilitet, aggression ¹ , agitation ¹ , angst ¹ , depression ¹ , irritabilitet, unormal adfærd, rastløshed, søvnforstyrrelser, tænderskæren ²	Psykotiske sygdomme ¹ , hallucinationer ¹ (auditiv, visuel eller taktil), vrede, selvmordstan-ker ¹ , ændret stemningsleje, humørsvingninger, grådtilitet, tics ¹ , forværring af forudeksisterende tics ved Tourettes syndrom ¹ , hypervigilitet	Mani ¹ , desorientering, libido-forstyrrelser	Selvmoordsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord) ¹ , forbigående depression ¹ , unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokusering	Vrangforestillinger ¹ , tankeforstyrrelser ¹ , konfus tilstand, afhængighed, tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere ved formuleringer med hurtig frigivelse, logorhea
Nerve-systemet	Hovedpine	Rysten, svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedation		Krampe, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk	Cerebrovaskulære sygdomme ¹ (herunder vaskulitis, hjerneblødning og cerebrovaskulære

System-organ klasse	Bivirkning					
	Hyppighed					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
					deficit, Neuroleptisk Malignt Syndrom (NMS: rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre stoffer, så methylphenidats rolle er ikke kendt)	hændelser, cerebral arthritis, cerebral okklusion), grand mal-krampeanfald ¹ , migræne, stammen
Øjne			Diplopi, sløret syn	Akkommodationsbesvær, mydriasis, synsforstyrrelser		
Hjerte¹		Arytmier, takykardi, palpitationer	Brystmerter	Angina pectoris	Hjertestop, myokardieinfarkt	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme¹		Hypertension, perifer kulde			Cerebral arthritis og/eller okklusion, Raynauds fænomen	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, faryngolaryngeale smerter, dyspnø				Epistaxis
Mave-tarmkanalen	Kvalme, mundtørhed	Abdominalsmerter, diarré, mavegenerbesvær, opkastning	Forstoppelse			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer		Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma	
Hud og subkutane væv		Hyperhidrose ³ , alopecia, pruritus, udslæt, urticaria	Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande	Makuløst udslæt, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddel-induceret udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi	Myalgi, muskeltrækninger		Muskelkramper	Trismus ²
Nyrer og urinveje			Hæmaturi			Inkontinens

System-organ klasse	Bivirkning					
	Hyppighed					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae				Gynæko-masti		Erekttil dysfunktion, priapisme, hyppigere og langvarig erektion
Almene symptomer og reaktioner på administrationstedet		Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn ¹ , træthed,			Pludselig hjertedød ¹	Brystgener, hyperpyreksi
Undersøgelser		Vægttab ¹	Hjertemislyd ¹	Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet bilirubin i blodet		

¹ Se pkt. 4.4. "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen"

² Baseret på hyppighed udledt af ADHD-studier med voksne (der er ikke rapporteret om tilfælde fra pædiatriske studier).

³ Bivirkninger, der i kliniske forsøg, blev rapporteret hyppigere hos voksne end hos børn og unge.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Ved behandling af patienter med overdosering bør der tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat fra formulering med langvarig virkning.

Tegn og symptomer

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

Behandling

Der er ingen specifik antidot ved overdosering med methylphenidat.

Behandlingen består af nødvendige understøttende tiltag.

Patienten skal beskyttes mod selvskaade og mod eksterne stimuli, der vil forstærke den overstimulering, som allerede er til stede. Effekten af aktivt kul er ikke blevet fastlagt.

Der skal gives 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 sympatomimetika, ATC-kode: N06BA04.

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

Methylphenidat er et mildt CNS-stimulerende middel med en mere fremtrædende effekt på mental end motorisk aktivitet. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændig kendt, men det menes, at den stimulerende effekt skyldes en hæmning af genoptagelsen af dopamin og noradrenalin i præsynaptiske neuroner, og derved øges disse neurotransmittere i det ekstraneuronale område.

Effekt på QT-/QTc-intervallet ved behandling med 40 mg dexmethylphenidathydrochlorid, som er methylphenidats farmakologisk aktive d-enantiomer, blev evalueret i et studie med 75 frivillige raske personer.

Den maksimale gennemsnitlige forlængelse af QTcF-intervaller var <5 ms og den øvre grænse af 90 % konfidensintervallet var under 10 ms for alle parrede sammenligningstidspunkter i forhold til placebo. Dette var under grænseværdien for klinisk relevans, og der var ingen klar eksponering-respons-sammenhæng.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den aktive substans methylphenidathydrochlorid er hurtigt og næsten fuldstændigt absorberet efter oral administration. Grundet omfattende first-pass metabolisme er den absolutte biotilgængelighed 22 ± 8 % for d-enantiomerer og 5 ± 3 % for l-enantiomerer. Indtag af methylphenidat sammen med mad havde ikke relevant indvirkning på absorptionen. Maksimal plasmakoncentration på ca. 40 nmol/l (11 ng/ml) opnås ca. 1-2 timer efter administration. Maksimal plasmakoncentration varierer markant fra patient til patient. Arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) og peak-plasmakoncentrationen (C max) er proportional med den administrerede dosis.

Fordeling

I blodet fordeles methylphenidat og dets metabolitter i plasmaet (57 %) og i erythrocytterne (43 %). Methylphenidat og dets metabolitter har en lav forekomst af

plasma-proteinbinding (10-33 %). Fordelingsvolumenet er $2,65 \pm 1,11$ l/kg for d-MPH og $1,80 \pm 0,91$ l/kg for l-MPH. Methylphenidat passerer let blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

Biotransformation af methylphenidat via carboxylesterase CES1A1 er hurtig og ekstensiv. Det metaboliseres primært til ritalinsyre. Peak-plasmakoncentrationen af α -phenyl-2-piperidyleddikesyre (ritalinsyre) (PPAA) opnås ca. 2 timer efter administration af methylphenidat og er 30-50 gange højere end den uændrede substans. Halveringstiden for PPAA er omtrent dobbelt så lang som for methylphenidat og den gennemsnitlige systemiske clearance er 0,17 liter/t/kg. Akkumulering hos patienter med nyreinsufficiens er derfor mulig. Kun små mængder af hydroxylerede metabolitter (f.eks. hydroxymethylphenidat og hydroxyritalinsyre) kan spores. Terapeutisk aktivitet synes hovedsagelig at skyldes modersubstansen.

Elimination

Methylphenidat elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 2 timer. Den systemiske clearance er $0,40 \pm 0,12$ l/t/kg for d-MPH og $0,73 \pm 0,28$ l/t/kg for l-MPH. Efter oral administration udskilles 78-97 % af dosis i urinen og 1-3 % i fæces som metabolitter indenfor 48-96 timer. Uomdannet methylphenidat forekommer kun i små mængder i urinen (<1%). Hovedparten af dosis udskilles i urinen som PPAA (60-86 %), formentlig uafhængigt af pH.

Patienter med nyreinsufficiens

Data om eliminering fra patienter med normal nyrefunktion viser, at nyreudskillelse af uomdannet methylphenidat ikke vil blive reduceret signifikant ved nyreinsufficiens. Dog vil udskillelsen af metabolitten α -phenyl-2-piperidyleddikesyre via nyrene højst sandsynligt være reduceret.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

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

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke som værende teratogen i rotter. Methylphenidat kan potentielt være teratogen i kaniner. Methylphenidat forringede ikke fertiliteten hos han- eller hunmus.

Juvenil toksicitet

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Propylenglycol (E1520)
Glycerol (E422)
Macrogol
Natriumbenzoat (E211)
Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)
Saltsyre (til justering af pH)
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

150 ml ravfarvet glasflaske med et forseget og børnesikret plastiklåg (HDPE-skruelukning med PP-yderlåg).

Hver pakning indeholder 1 flaske, en LDPE-flaskeadapter og en doseringssprøjte (10 ml oral sprøjte med inddelinger på 0,5 ml).

Pakningsstørrelser: 150 ml oral opløsning.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Consilient Health Limited
Floor 3, Block 3, Miesian Plaza
Dublin 2
Irland

Repræsentant

Consilient Health Limited
Floor 3, Block 3, Miesian Plaza
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

68574

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

13. september 2024