

11. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylphenidathydrochlorid "Humantis", hårde kapsler med modificeret udløsning**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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

33513

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methylphenidathydrochlorid "Humantis"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 5 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 5 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 4,35 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*: 64-73 mg saccharose/kapsel.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 10 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 10 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 8,65 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* 127-145 mg saccharose/kapsel.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 20 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 17,30 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* 115-131 mg saccharose/kapsel.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 30 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 30 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 25,95 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* 70-80 mg saccharose/kapsel.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 40 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 40 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 34,60 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* 93-106 mg saccharose/kapsel.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 50 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 50 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 43,25 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* 116-133 mg saccharose/kapsel.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 60 mg

Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 60 mg methylphenidathydrochlorid, svarende til 51,90 mg methylphenidat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* 139-159 mg saccharose/kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 5 mg

Hvid, ugennemsigtig kapselbund/hvid, ugennemsigtig kapseltop (15,9 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 10 mg

Hvid, ugennemsigtig kapselbund/lysviolet, ugennemsigtig kapseltop (15,9 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 20 mg

Lysviolet, ugennemsigtig kapselbund/lysviolet, ugennemsigtig kapseltop (15,9 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 30 mg

Lysegrå, ugennemsigtig kapselbund/mørkviolet, ugennemsigtig kapseltop (15,9 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 40 mg

Grå, ugennemsigtig kapselbund/mørkviolet, ugennemsigtig kapseltop (18,0 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 50 mg

Violet, ugennemsigtig kapselbund/mørkviolet, ugennemsigtig kapseltop (18,0 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 60 mg

Mørkviolet, ugennemsigtig kapselbund/mørkviolet, ugennemsigtig kapseltop (19,4 mm), som indeholder hvide og blå pellets.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

ADHD (Attention-deficit hyperactivity disorder)

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD til børn over 6 år og voksne, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige.

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.

*Særlige diagnostiske overvejelser for ADHD hos børn*

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. 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 Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 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 diagnosis 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**

Dosering

**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 og vægt på en vækstkurve. Hos voksne er det kun vægten, der skal angives (se pkt. 4.3 og 4.4).

**Fortløbende monitorering**

Vækst (børn), vægt, psykiatriske status og kardiovaskulære status skal monitoreres kontinuerligt (se også pkt. 4.4).

* + - * Blodtryk og puls skal kontrolleres og anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned.
      * Højde (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 afhængighed og misbrug af methylphenidat.

**Dosistitrering**

Generelle aspekter:

* Det behandlingsregime, der giver den bedste systemkontrol med den lavest mulige totale daglige dosis, bør anvendes. Virkningen indtræder inden for en time efter indtagelse, hvis dosis er tilstrækkelig høj.
* Børn må ikke tage Methylphenidathydrochlorid "Humantis" for sent om morgenen, da det kan forårsage søvnforstyrrelser.
* For doser, som ikke er mulige/praktiske med denne styrke, findes der andre styrker af dette lægemiddel og andre produkter indeholdende methylphenidat

*Børn*

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved begyndelse af behandlingen med methylphenidat. Dette kan normalt opnås ved brug af en hurtigvirkende formulering, som tages i opdelte doser. Den anbefalede daglige startdosis er 5 mg én eller to gange dagligt (f.eks. til morgenmaden og til frokost). Ved behov kan den daglige dosis øges i trin med 5-10 mg pr. uge alt efter tolerance og registreret effekt. Hvis den ordinerende læge ikke ønsker at starte behandlingen med 5 mg hurtigvirkende methylphenidat 2 gange daglig, kan Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 10 mg i stedet gives en gang daglig fra behandlingens start, hvis 2 daglige doseringer ikke er praktisk muligt.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" består af en hurtigvirkende komponent (50 % af dosis) samt en komponent med modificeret virkning (50 % af dosis). Således giver Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 10 mg en hurtigvirkende dosis på 5 mg og en langsomvirkende dosis på 5 mg af methylphenidathydrochlorid. Den langsomvirkende del af hver dosis er designet til at opretholde behandlingseffekten om eftermiddagen uden behov for en dosis til frokost. Den er udviklet til at give terapeutiske plasmaniveauer i en periode på ca. 8 timer, svarende til en skoledag i stedet for en hel dag (se pkt. 5.2). For eksempel er 20 mg Methylphenidathydrochlorid "Humantis" beregnet til at erstatte 10 mg af den hurtigvirkende formulering af methylphenidathydrochlorid givet til både morgenmaden og til frokost.

Patienter, der allerede er i behandling med methylphenidathydrochlorid kan omstilles fra Medikinet (den hurtigvirkende formulering af methylphenidathydrochlorid) til Methylphenidathydrochlorid "Humantis" i ækvivalente antal milligram/døgndosis.

Hvis virkningen af lægemidlet aftager for tidligt om aftenen, kan forstyrret adfærd vende tilbage.

En lille dosis (5 mg) af en tablet med øjeblikkelig frigivelse af methylphenidathydrochlorid sent på dagen kan hjælpe med til at løse dette problem. I så 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 Methylphenidathydrochlorid "Humantis" bør ikke fortsættes, hvis det er påkrævet at give en sen ekstra dosis hurtigvirkende methylphenidat, 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.

Det behandlingsregime, der giver den bedste symptomkontrol med den lavest mulige totale daglige dosis, bør anvendes.

Maksimal daglig dosis af methylphenidathydrochlorid til børn er 60 mg.

*Voksne*

*Fortsættelse af behandling med methylphenidat*

Voksne patienter, der har vist klar fordel af behandlingen med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" i barndommen og/eller ungdommen, kan fortsætte behandlingen med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" når de er voksne, indledningsvis med den samme daglige dosis (mg/dag). Hvorvidt en dosisjustering er nødvendig eller ej afhænger af virkning og tolerabilitet og skal vurderes regelmæssigt.

*Voksne, som ikke tidligere har fået Methylphenidathydrochlorid "Humantis"*

Al behandling med methylphenidat kræver en individuel dosistitrering for virkning og tolerabilitet, da det individuelle respons kan variere betydeligt. Det er derfor nødvendigt med en nøje dosistitrering til voksne, som ikke tidligere har fået Methylphenidathydrochlorid "Humantis". Dosistitreringen skal startes med den lavest mulige dosis.

Den anbefalede startdosis er 10 mg dagligt, som om nødvendigt kan forhøjes med ugentlige stigninger på 10 mg i den daglige dosis i henhold til den observerede tolerabilitet og graden af virkning. Den totale daglige dosis skal gives som to delte doser om morgenen og midt på dagen.

Formålet med den individuelle dosistitrering bør være at finde den laveste daglige dosis, hvor der opnås tilfredsstillende symptomkontrol.

Sammenlignet med børn og unge kan voksne patienter have behov for en højere daglig dosis, baseret på patientens kropsvægt.

Den maksimale daglige dosis er baseret på patientens kropsvægt, og må ikke overskride 1 mg/kg kropsvægt. Uanset kropsvægten må en maksimal daglig dosis på 80 mg methylphenidathydrochlorid ikke overskrides, da der er begrænset erfaring med daglige doser over 80 mg fra kliniske studier.

*Langvarig anvendelse (længere end 12 måneders)*

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

*Dosisreduktion og seponering*

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

*Ældre*

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos patienter over 60 år er ikke fastlagt.

*Børn under 6 år*

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

*Nedsat leverfunktion*

Medikinet er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed hos disse patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Medikinet er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed hos disse patienter.

Administration

Oral anvendelse.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" skal tages **sammen med eller efter et måltid** for at opnå en tilstrækkelig langvarig virkning, og for at undgå høje maksimalværdier i plasma. Methylphenidathydrochlorid absorbers meget hurtigere fra Methylphenidathydrochlorid "Humantis", når lægemidlet tages på en tom mave. I dette tilfælde kan det være, at frigivelsen ikke opretholdes tilstrækkeligt. Derfor bør Methylphenidathydrochlorid "Humantis" ikke administreres uden mad.

*Børn*

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" bør indtages om morgenen sammen **med** eller **efter morgenmaden**.

*Voksne*

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" bør indtages om morgenen eller midt på dagen sammen **med** eller **efter måltiderne**.

Kapslerne kan sluges hele sammen med væske, eller alternativt kan kapslen åbnes og kapselindholdet strøs over en lille mængde (spiseskefuld) æblemos eller yoghurt. Dette indtages straks og må ikke gemmes til senere brug. Man bør drikke noget væske, f.eks. vand efter indtagelsen af æblemosen. Kapslen eller kapslens indhold må ikke knuses eller tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

* + - * Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
      * Glaukom
      * Fæokromocytom
      * Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5)
      * Hyperthyreosis eller tyrotoksikose
      * Diagnosticeret alvorlig depression eller anamnese med alvorlig depression, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsstruktur
      * Diagnosticeret alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller anamnese med alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret)
      * 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
      * Anamnese med udtalt syremangel i mavesækken med pH værdi over 5,5, ved samtidig behandling med H2-receptorblokkere, syrepumpehæmmere eller antacida.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle patienter med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet, skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af patientens symptomer. Når det overvejes at behandle børn, skal vurderingen af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer være i forhold til barnets alder (6 -18 år).

Langvarig brug (over 12 måneder)

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke blevet evalueret systematisk i kontrollerede studier. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Patienter i langvarig behandling (over 12 måneder) skal have omhyggelig og kontinuerlig monitorering i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær tilstand, vækst (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), bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere patientens tilstand (for børn helst i skoleferier). Forbedringer kan vare ved, når lægemidlet seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes hos ældre. Sikkerhed og virkning hos patienter over 60 år er ikke fastlagt.

Børn under 6 år

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

Kardiovaskulær status

Patienter, som er i betragtning til behandling med stimulerende lægemidler, skal have udført en detaljeret anamnese (herunder vurdering af familieanamnese i forhold til pludselig hjertedød eller uforklarlig død eller malign arytmi) samt en fysisk undersøgelse for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere 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 diastolisk og systolisk blodtryk blev også observeret i data fra kliniske studier med voksne ADHD-patienter. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt, men muligheden for kliniske komplikationer kan, grundet de virkninger der blev observeret i data fra kliniske studier, ikke udelukkes. Forsigtighed er nødvendig ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan kompromitteres ved stigning i blodtryk eller hjertefrekvens. Se pkt. 4.3 for tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret.

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

Anvendelse af methylphenidat er kontraindiceret ved visse forud eksisterende kardiovaskulære sygdomme, medmindre man har rådført sig med en specialist i 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.

Misbrug og kardiovaskulære bivirkninger

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

Cerebrovaskulære sygdomme

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

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden særegen reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er noget, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres og initial indsættelse af symptomer, kan være den første indikation på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, som i høj grad er baseret på mistanke, kan fordre hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, som udvikler nye neurologiske symptomer, som er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under behandling med methylphenidat. Disse symptomer kan omfatte alvorlig hovedpine, følelsesløshed, kraftesløshed, lammelser og svækkelse af koordination, syn, tale, sprog eller hukommelse.

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

Priapisme

Der er rapporteret om vedvarende og smertefulde erektioner ved brug af præparater, der indeholder methylphenidat, navnlig i forbindelse med ændringer i behandlingsregimet. Patienterne skal informeres om at søge lægehjælp øjeblikkeligt, hvis de får unormalt vedvarende eller hyppige og smertefulde erektioner.

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Inden behandling med methylphenidat påbegyndes, skal patienten vurderes med hensyn til allerede eksisterende psykiatriske lidelser, og en familiehistorie skal fastslås (se afsnit 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 afsnit 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.

Tics

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske eller verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret (se afsnit 4.8). Familieanamnese skal vurderes og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom skal gå forud for brugen af methylphenidat. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. Monitorering bør forekomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.

Angst, agitation eller anspændthed

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

Typer af bipolar sygdom

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

Vækst

Der er rapporteret om moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning ved langvarig anvendelse af methylphenidat hos børn (se afsnit 4.8).

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

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.

Anfald

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

Misbrug, forkert brug og diversion

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

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

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

Patientens alder, tilstedeværelse af risikofaktorer for narkotika/lægemiddel-misbrug (såsom samtidig oppositions- eller trodsforstyrrelser og bipolar sygdom), 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. Hos voksne må der kun anvendes Methylphenidathydrochlorid "Humantis".

Forsigtighed tilrådes, hvis langtidsvirkende doseringsformer af methylphenidat anvendes skiftevis på grund af forskellene mellem doseringsformerne med hensyn til doseringshyppighed, indtagelse sammen med mad og opnåede plasmaniveauer af lægemidlet.

Lægemiddelscreening

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

Nyre- eller leverinsufficiens

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

Hæmatologiske virkninger

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

Hjælpestof: Saccharose

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditærfructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

**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-enantiomerene af methylphenidat ikke cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Indberetninger viser dog, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af coumarine antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoninoptagelseshæmmere). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og kontrollere plasmakoncentrationer (eller for coumarin, koagulationstider) ved opstart eller ophør foretaget samtidig med methylphenidat.

Farmakodynamiske interaktioner

*Antihypertensive lægemidler*

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

*Lægemidler, der øger blodtrykket*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som bliver behandlet med methylphenidat og andre lægemidler, der også kan øge blodtrykket (se også afsnit om 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. I tilfælde af meget høje alkoholkoncentrationer, kan den kinetiske profil ændres mod et mere hurtigvirkende mønster. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen.

*Halogenerende anæstetika*

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

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

Alvorlige bivirkninger, herunder pludselig død, har været indberettet ved samtidig anvendelse af clonidin. Sikkerheden 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.

*Andre lægemidler*

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" bør ikke indtages samtidig med H2-receptor blokkere, syrepumpehæmmere eller antacida, da det kan føre til hurtigere udløsning af den totale mængde aktive substans.

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

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

Fertilitet

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

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

Mærkning.

Methylphenidat forbedrer koncentrationen. Methylphenidat kan dog forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkomodationsbesvær, diplopi, sløret syn, hallucinationer og andre CNS-bivirkninger (se afsnit 4.8). Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 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 Methylphenidathydrochlorid "Humantis", som blev observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring, samt bivirkninger, som er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochlorid-formuleringer. Hvis bivirkningerne med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" og frekvenserne med andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt. Tabellen er baseret på data 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)

| **System-organklasse** | **Bivirkning** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Frekvens** | | | | | | |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Nasofaryngitis | Gastroenteritis |  |  | |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Leukopeni, trombocytopeni, anæmi, trombo-cytopenisk purpura | | Pancytopeni |
| **Immun-systemet** |  |  | Overfølsom-hedsreaktioner såsom angio-neurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticarias, pru-ritus\*, udslæt og eruptioner\* |  |  | |  |
| **Metabolisme og ernæring\*** | Nedsat appetit\*\* | Anoreksi, moderat reduktion i vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn\* |  |  |  | |  |
| **Psykiske forstyrrel-ser\*** | Søvnløshed, nervøsitet | Unormal adfærd,  aggression\*,  affektlabilitet,  agitation\*,  anoreksi,  angst\*,  depression\*,  irritabilitet,  rastløshed\*\*,  søvnforstyrrelser\*\*,  libidofald\*\*\*,  panikanfald\*\*\*,  stress\*\*\*,  bruxisme\*\*\* | Hypervigilans, auditive, visuelle og taktile hallucinationer\*, humørændringer, humørsvingninger, vrede, selvmordstanker\*, tårevædethed, psykotiske lidelser\*, tics\* eller forværring af allerede eksisterende tics ved Tourettes syndrom\*, anspændthed\*\*\* | Mani\*, desorientering, libidoforstyrrelse | Selvmords-forsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)\*, forbigående nedtrykthed\*, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokusering | | Vrangforestil-linger\*, tankeforstyr-relser\*, konfus tilstand, afhængighed, logoré. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse |
| **Nerve-systemet** | Hovedpine | Tremor\*\*, søvnløshed, svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet | Sedation, akatisi\*\*\* |  | Kramper, koreoatetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog patienten også andre aktive stoffer, så methyl-phenidats rolle er ikke kendt). | Cerebrovaskulære sygdomme\* (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovaskulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal kramper\*, migræne, stammen, paræstesi$, afasi$,  dysfemi | |
| **Øjne** |  |  | Diplopi, sløret syn | Akkomoda-tionsbesvær, mydriasis, synsforstyr-relse |  | | Tørre øjne$, okulær hypertension |
| **Hjerte\*** |  | Takykardi\*\*,  palpitationer,  arytmier | Brystsmerter | Angina pectoris | Hjertestop, myokardie-infarkt | | Supraventriku-lær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler, hjertebesvær$ |
| **Vaskulære sygdomme\*** |  | Hypertension, perifer kulde\*\* |  |  | Cerebral arteritis og/eller okklusion, Raynauds fænomen | | Hedetur$, rødme$ |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste, faryngola-ryngeale smerter, dyspnø\*\* |  |  |  | | Orofaryngeale smerter$, epistaxis$, |
| **Mave-tarm- kanalen** | Kvalme\*\*, tør mund\*\* | Abdominal-smerter, diarré, mavegener og opkastning. Disse bivirkninger forekommer normalt i starten af behandlingen, og kan lindres ved samtidig fødeindtag. dyspepsi\*\*\*, tandpine\*\*\* | Forstoppelse |  |  | | Opkastnings-fornemmelser$ |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Forhøjede leverenzymer |  | Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma | |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperhidrose\*\*, alopeci, 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, muskeltræk-ninger, muskelstivhed\*\*\* |  | Muskelkramper | | Trismus\*\*\* |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Hæmaturi |  |  | | Inkontinens |
| **Det reproduk-tive system og mammae** |  |  |  | Gynækomasti |  | | Erektil dysfunktion, priapisme, hyppigere og vedvarende erektion, brystsmerter$ |
| **Almene symptomer og reaktion-er på admi-nistrations-stedet** |  | Pyreksi, væksthæmning ved længerevarende brug hos børn\*, følelse af indre rastløshed\*\*\*, træthed\*\*, tørst\*\*\* |  |  | Pludselig hjertedød\* | | hyperpyreksi, opmærksomheds-forstyrrelser$, influenza-lignende sygdom$, asteni$, smerter i brystet |
| **Undersøgel-ser** |  | Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis en stigning)\*, vægttab\* | Hjertemislyd\*, forhøjet leverenzym |  | Forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod, reduceret trombocyttal, unormal værdi for leukocyttal | | Forhøjet tyreoidea-stimulerende hormon i blod$ |
| **Sociale forhold** |  |  |  |  |  | | Partnerstress$, Familiestress$ |
| **Øre og labyrint** |  |  |  |  |  | | Tinnitus$ |
| \* Se pkt. 4.4.  \*\* Lægemiddelbivirkning fra kliniske forsøg hos voksne patienter, der blev indberettet med en højere hyppighed end hos børn og unge.  \*\*\* Baseret på den hyppighed, der er beregnet i ADHD-studier med voksne (der er ikke rapporteret nogen tilfælde i pædiatriske studier).  $  Frekvensen stammer fra kliniske studier hos voksne patienter, men kan også være relevant for 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**

Der bør tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat i Methylphenidathydrochlorid "Humantis", når patienter med overdosis behandles.

Tegn og symptomer

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

Behandling

Der er ingen specifik antidot ved overdosering med Methylphenidathydrochlorid "Humantis".

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.

A§4 – kopieringspligtigt.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, psykostimulantia, midler anvendt til ADHD og nootropica, centralt virkende sympatometica, ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" er mildt CNS-stimulerende med mere udtalt effekt på mental end motorisk aktivitet. Den humane virkningsmekanisme er ikke fuldstændigt klarlagt, men man tilskriver den stimulerende effekt cortico-stimulationen og muligvis stimulering af det retikulære aktivitetssystem.

Den mekanisme hvormed Methylphenidathydrochlorid "Humantis" udøver sin mentale og adfærdsmæssige virkning hos patienter, er ikke fuldstændigt klarlagt, og det er heller ikke kendt, hvordan disse virkninger er relateret til centralnervesystemet. Det menes at blokere noradrenalins og dopamins genoptagelse (re-uptake) i de præsynaptiske neuroner og øge frigivelsen af monoaminer i det ekstraneuronale rum. Methylphenidathydrochlorid "Humantis" er en racemisk blanding af d- og l-threo-enantiomerer af methylphenidat. d-enantiomeren er mere farmakologisk aktiv end l-enantiomeren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Efter godkendelse til behandling af ADHD hos børn er Methylphenidathydrochlorid "Humantis" blevet undersøgt hos voksne patienter i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier. 363 patienter blev undersøgt under en behandlingsperiode af 24 ugers varighed i EMMA-studiet (1). I QUMEA-studiet (2) blev 162 patienter behandlet i sammenlagt 20 uger. Efter dobbeltblindfasen af 8 ugers varighed i dette studie, blev alle patienter behandlet med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" i yderligere 12 uger i den åbne fase. Det primære målparameter i begge studier var reduktion i WRI-score (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Måletidspunktet var uge 24 (studie 1) eller uge 8 (studie 2).

Den daglige dosis blev optitreret individuelt i ugentlige trin med en startdosis på 10 mg dagligt afhængigt af virkning og tolerabilitet (studie 1) eller med en startdosis på 0,5 mg/kg kropsvægt (studie 2). Dosis på 60 mg dagligt (studie 1) eller 1 mg/kg kropsvægt bør ikke overskrides. I det første studie var gennemsnitsdosen af methylphenidat ved endepunktet lavere, 0,55 mg/kg kropsvægt (administreret daglig dosis minimum 10 mg, maksimum 60 mg), sammenlignet med det andet studie, hvor gennemsmittet var 0,9 mg/kg kropsvægt (administreret daglig dosis minimum 20 mg, maksimum 120 mg). Der blev beregnet en større behandlingseffekt for hele studiepopulationen ved administrering af en højere gennemsnitsdosis (0,9 mg/kg kropsvægt), som var tilfældet i QUMEA-studiet. De kliniske studier gav kun begrænset erfaring med daglige doser over 80 mg, da kun 2 patienter blev behandlet med 120 mg dagligt.

*Effekt af dosis/køn*

Resultaterne i det første studie (EMMA) viste, at kønsspecifikke forskelle i responset på methylphenidat og muligheden for, at kvinder kunne drage fordel af en lavere dosis, ikke kan udelukkes. Dette studie påviste virkning hos mænd i højdosisområdet med MPH > 0,7 mg/kg kropsvægt. Hos kvinder blev virkning dog vist i lavdosisområdet (< 0,3 mg/kg kropsvægt) og middeldosisområdet (0,3 – 0,7 mg/kg kropsvægt). Vedrørende symptomreduktion viste kvinder i højdosisgruppen ingen signifikant virkning, og vedrørende responsrate var virkningen sammenlignelig med den, som blev set i lavdosisgrupperne.

I det andet studie (QUMEA) kunne disse kønsspecifikke virkninger ikke blive pålideligt bekræftet. Dette skyldtes, at der ikke blev administreret doser indenfor lavdosisområdet, og kun få patienter blev behandlet indenfor middeldosisområdet. I højdosisgruppen var responsraten hos kvinder signifikant højere sammenlignet med verum og placebo. Hos mænd blev der opnået et ikke-signifikant resultat. Vedrørende det primære målparameter (WRI reduktion i uge 8) blev der opnået en signifikant reduktion i scoren hos både mænd og kvinder.

*Følgende data blev opnået for hele studiepopulationen*

Vedrørende reduktion i total WRI-score i EMMA-studiet var ændringen fra baseline til uge 24 -18,88 i verumgruppen sammenlignet med -13,99 i placebogruppen, hvilket giver en virkningsstørrelse på 0,39; 95 % af CI (0,18; 0,63 for virkningsstørrelse) p=0,002 (ANOVA brug af LOCF for manglende værdier). I QUMEA var ændringen fra baseline til uge 8 -13,2 i verumgruppen sammenlignet med -6,2 i placebogruppen, hvilket giver en virkningsstørrelse på 0,54; 95 % CI (0,22; 0,85 for virkningsstørrelse) p=0,0001(ANOVA brug af LOCF for manglende værdier).

Den genberegnede responsrate blev bestemt som: Respondent: Patienter med WRAADDS-score med mindst 30 % reduktion og uden afbrydning af studiet. Ikke-respondent: Patienter med lavere reduktion i WRAADDS-score eller enhver grund til tidlig afbrydning af studiet, hvilket medførte manglende værdier i uge 24 eller 8. I EMMA-studiet var den genberegnede responsrate 128 (53 %) i verumgruppen vs. 44 (37 %) i placebogruppen (uge 24, Fisher Exact test, to-sidet, 0,0051). Den genberegnede responsrate i QUMEA-studiet i uge 8 var 41 (49 %) vs. 14 (18 %) (verum vs. placebo, Fisher Exact test, to-sidet, p<0,0001).

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" blev også undersøgt i et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (*Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study* – COMPAS-studiet) hos 433 voksne patienter. Dette studie blev udført med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" markedsført nationalt i Tyskland som ”Medikinet adult”.

Deltagerne fik enten psykoterapi med kognitiv adfærd eller individual klinisk behandling med tilbud om samtaleterapi i enkelte forløb i tillæg til daglige doser af placebo eller Methylphenidathydrochlorid "Humantis". Behandlingen foregik i 52 uger.

Studiets primære udfald var en reduktion af ADHD-symptomer, vurderet ved en reduktion i CAARS-O: L-score fra baseline til slutningen af de første 12 ugers behandling.

Resultatet var, at en kombination af gruppeterapi eller klinisk behandling med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" var bedre end den samme kombination med placebo, hvad angår forbedring af ADHD-symptomer. ADHD-symptomerne blev markant forbedret i løbet af behandlingen med Methylphenidathydrochlorid "Humantis" (n = 210, justeret gennemsnitlig ADHD indeks-score, 16,2; ES = −0,81), sammenlignet med placebo (n = 209, justeret gennemsnitlig ADHD indeks-score, 17,9; ES = −0.50). Forskellen var statistisk signifikant (forskel i værdier for ADHD indeks-score for Methylphenidathydrochlorid "Humantis" *vs.* placebo –1,7, 97,5 % CI, −3,0 *vs.* −0,4, 95 % CI, −2,8 *vs.* −0,6; P = 0.003).

Den gennemsnitlige daglige dosis (SD) hos de 179 patienter, der blev behandlet med Methylphenidathydrochlorid "Humantis", var 48,8 (20,2) mg.

COMPAS-studiet viste, at hos voksne gav psykologisk intervention under kontrollerede betingelser et bedre behandlingsudfald (i løbet af 52 uger), når det blev kombineret med Methylphenidathydrochlorid "Humantis", sammenlignet med kombinationen med placebo.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" har en plasmaprofil, der viser to faser i frigivelsen af det aktive stof, først en skarp opadgående kurve (peak), som er lig den for en hurtigvirkende methylphenidathydrochlorid-tablet og en ny stigning ca. tre timer senere efterfulgt af en gradvis afklingning.

Kapslens indhold af det hurtigt udløste lægemiddelstof opløses hurtigt resulterende i en initial peak-plasmakoncentration, når Methylphenidathydrochlorid "Humantis" indtages af voksne om morgenen efter morgenmaden.

Den modificerede udløste portion af methylphenidathydrochlorid udløses i tyndtarmen efter passage gennem mavesækken. Dette resulterer i dannelsen af en 3-4 timers plateaufase, i hvilken koncentrationen ikke falder under 75 % af peak-plasmakoncentrationen. Mængden af absorberet methylphenidathydrochlorid givet én gang dagligt er sammenlignelig med konventionelt hurtigt udløste formuleringer af tabletter givet 2 gange dagligt.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" kombinerer fordelene af en hurtig startudløsning med retardvirkningen af den senere plateaufase.

Følgende farmakokinetiske parametre blev målt efter indgift af en enkelt dosis af Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 20 mg givet efter morgenmaden:

cmax = 6,4 ng/ml, tmax = 2,75 h, AUC inf = 48,9 ng.h.ml-1 og t½ = 3,2 h

Arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) såvel som peak-plasmakoncentrationen er proportionalt med den indgivne dosis.

*Fødevarepåvirkning*

Indtagelse af fødevarer med et højt indhold af fedt forsinker absorptionen (tmax) med ca. 1,5 time. Der er ingen forskel i biotilgængeligheden af Methylphenidathydrochlorid "Humantis", når det indtages med enten et normalt morgenmåltid eller et morgenmåltid med højt kalorieindhold. Plasmakurverne er sammenlignelige med hensyn til hastighed og omfang af absorption.

Det er nødvendigt at tage Methylphenidathydrochlorid "Humantis" sammen med eller efter morgenmaden for at opnå en signifikant og relevant retardvirkning. Dette retfærdiggør administrering samtidig med fødeindtagelse. En anbefaling omkring typen af fødevare er ikke nødvendig. Der er risiko for ”dose-dumping” ved administration uden mad.

*Drysset administration*

cmax, tmax og AUC for det uddryssede indhold af Methylphenidathydrochlorid "Humantis"-kapslen er lig (bioækvivalent) med indholdet af den hele kapsel. Methylphenidathydrochlorid "Humantis" kan derfor administreres enten som en hel kapsel, eller kapslen kan åbnes, og dens indhold sluges, uden at tygges, eller indtages straks efter at være drysset på æblemos eller lignende blød føde.

*Systemisk tilgængelighed*

På grund af udtalt first-pass-metabolisme er den systemiske tilgængelighed ca. 30 % (11-51 %) af dosis.

Fordeling

Methylphenidat og dets metabolitter er i blod fordelt mellem plasma (57 %) og erythrocytter (43 %). Bindingen til plasmaproteiner er lav (10-33 %) for methylphenidat og dets metabolitter. Fordelingsvolumen efter indgivelse af en enkelt intravenøs dosis er 2,2 l/kg (2,65±1,1 l/kg for d-methylphenidat og 1,8±0,9 l/kg for l-methylphenidat).

Elimination

Methylphenidat udskilles fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på ca. 2 timer. Den gennemsnitlige clearance efter en enkelt intravenøs dosis er 0,565 l/h/kg (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. En stor del af den intravenøse dosis (89 %) udskilles via urinen inden for 16 timer, formentlig uafhængigt af pH-værdien, som ritalinsyre.

Den renale udskillelse af ritalinsyre vil muligvis formindskes i tilfælde med nedsat nyrefunktion.

Størstedelen af dosis udskilles via urinen som 2-phenyl-2-piperidyl-eddikesyre (PPAA, 60-86 %).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken af Methylphenidathydrochlorid "Humantis" hos børn under 6 år er ikke undersøgt.

Der er tilsyneladende ingen forskel i farmakokinetikken for methylphenidat mellem børn med hyperkinetisk sygdom/ADHD og raske, voksne personer.

*Ældre*

Farmakokinetikken af Methylphenidathydrochlorid "Humantis" hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke undersøgt.

*Nedsat nyrefunktion*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

I livstidsstudier af karcinogenicitet i rotter og mus sås øget forekomst af maligne levertumorer hos hanmus. Betydningen af dette resultat for mennesker er ukendt. Methylphenidat påvirker ikke reproduktionsevnen eller fertilitet i lave kliniske doser.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke som værende teratogen i rotter og kaniner. Føtal toksicitet (f.eks. totalt tab af kuld) og maternel toksicitet blev observeret i rotter ved maternelt toksiske doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Sukkerkugler (indeholdende saccharose og majsstivelse)

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Talcum

Triethylcitrat

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Natriumlaurilsulfat

Simeticon

Silica, kolloid vandfri

Methylcellulose

Sorbinsyre (E200)

Indigocarmin aluminiumlak (E132)

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Renset vand

*Yderligere i kapselskallen i 10 mg og 20 mg*

Erythrosin (E127)

Patent Blue V (E131)

*Yderligere i 30 mg, 40 mg, 50 mg og 60 mg*

Erythrosin (E127)

Sort jernoxid (E172)

Indigocarmin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC blister, varmeforseglet til aluminium folie.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 5 mg

Pakningsstørrelser: Æsker med 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 og 99 kapsler.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 10 mg og 20 mg

Pakningsstørrelser: Æsker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 og 99 kapsler.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 30 mg og 40 mg

Pakningsstørrelser: Æsker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54 og 60 kapsler.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 50 mg

Pakningsstørrelser: Æsker med 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45 og 48 kapsler.

Methylphenidathydrochlorid "Humantis" 60 mg

Pakningsstørrelser: Æsker med 20, 24, 27, 28, 30, 36 og 40 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Humantis GmbH

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 69759

10 mg: 69760

20 mg: 69761

30 mg: 69763

40 mg: 69765

50 mg: 69766

60 mg: 69767

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-