

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Concerta 18 mg forðatöflur.  
Concerta 27 mg forðatöflur.  
Concerta 36 mg forðatöflur.  
Concerta 54 mg forðatöflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

18 mg:  
Hver forðatafla inniheldur 18 mg metýlfenidathýdróklóríð.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 6,5 mg mjólkursykur.

27 mg:  
Hver forðatafla inniheldur 27 mg metýlfenidathýdróklóríð.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 4,9 mg mjólkursykur.

36 mg:  
Hver forðatafla inniheldur 36 mg metýlfenidathýdróklóríð.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 16,7 mg mjólkursykur.

54 mg:  
Hver forðatafla inniheldur 54 mg metýlfenidathýdróklóríð.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 7,6 mg mjólkursykur.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðatafla.  
Hylkislaga, gul tafla og er „alza 18“ prentað með svörtu bleki á aðra hlið hennar.  
Hylkislaga, grá tafla og er „alza 27“ prentað með svörtu bleki á aðra hlið hennar.  
Hylkislaga, hvít tafla og er „alza 36“ prentað með svörtu bleki á aðra hlið hennar.  
Hylkislaga, rauðbrún tafla og er „alza 54“ prentað með svörtu bleki á aðra hlið hennar.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Athyglisbrestur með ofvirkni (ADHD)

Concerta er ætlað til notkunar sem þáttur í viðfeðmri meðferð við athyglisbresti með ofvirkni (attention-deficit hyperactivity disorder [ADHD]) hjá börnum 6 ára og eldri og fullorðnum þegar stuðningsúrræði ein og sér nægja ekki.

**Læknir með reynslu af meðferð við ADHD, til dæmis barnalæknir, barna- og unglingageðlæknir eða geðlæknir skal hefja og fylgja eftir meðferð.**

#### Sérstök atriði sem ber að hafa í huga við greiningu á ADHD hjá börnum

Greining skal vera samkvæmt núgildandi DSM skilmerkjum eða ICD leiðbeiningum og til grundvallar skal liggja heildar sjúkrasaga og mat á sjúklingnum. Æskilegt er að fá staðfestingu hjá þriðja aðila og ekki má byggja greiningu eingöngu á því að eitt eða fleiri einkenni séu til staðar.

Nákvæm orsök þessa heilkennis er óþekkt og ekki er um neitt eitt greiningarpróf að ræða. Til þess að greina sjúkdóminn nægilega þarf læknisfræðileg og sérstök sálfræðileg, uppeldisfræðileg og félagsleg úrræði.

Yfirleitt felur viðfeðm meðferðaráætlun í sér sálfræðileg úrræði, menntunar- og félagsleg úrræði sem og lyfjameðferð, með það fyrir augum að koma á jafnvægi hjá börnum með hegðunarheilkenni sem lýsa sér með einkennum sem geta verið langvarandi saga um skammvinna einbeitingargetu, einbeitingarskort, tilfinningalegan óstöðugleika, hvatvísi, í meðallagi mikla til mikla ofvirkni, væg einkenni frá taugakerfi og óeðlilegt heilarafrit. Námsgeta kann að vera skert en svo þarf þó ekki að vera.

Meðferð með metýlfenidati á ekki við fyrir öll börn með ADHD og ákvörðun um notkun lyfsins skal tekin á grundvelli mjög ítarlegs mats á því hve alvarleg og langvinn einkenni barnsins eru að teknu tilliti til aldurs þess.

Viðeigandi fyrirkomulag varðandi menntun er nauðsynlegt og oft er gagn að sálfélagslegri aðstoð. Þegar stuðningsúrræði ein og sér eru ekki fullnægjandi þarf ákvörðunin um að ávísa örvandi lyfjum að vera byggð á ítarlegu mati á alvarleika sjúkdóms barnsins. Notkun metýlfenidats á ávallt að vera samkvæmt samþykktum ábendingum og samkvæmt viðmiðunarreglum um ávísun og greiningu.

#### Sérstök atriði sem ber að hafa í huga við greiningu á ADHD hjá fullorðnum

Greining skal vera samkvæmt DSM-kerfinu eða leiðbeiningum í ICD og til grundvallar skal liggja öll saga sjúklingsins ásamt mati á sjúklingnum.

Nákvæm orsök þessa heilkennis er óþekkt og eitt algilt greiningarpróf er ekki til. Einkennamynstur fullorðinna með ADHD lýsir sér með eirðarleysi, óþolinmæði og einbeitingarskort. Einkenni á borð við ofvirkni minnka gjarnan með aldrinum, það má hugsanlega rekja til aðlögunar, taugaþroska og lyfjanotkunar án fyrirmæla læknis (self-medication). Hjá fullorðnum með ADHD eru einkenni um einbeitingarskort meira áberandi og hafa meiri áhrif. Sjúkdómsgreining hjá fullorðnum á meðal annars að fela í sér mótað viðtal við sjúklinginn til að skera úr um einkenni sem eru til staðar. Þess er krafist að einkenni um ADHD hafi verið til staðar í æsku og slíkt þarf að ákvarða með hliðsjón af sjúkraskrá, ef þær liggja ekki fyrir skal nota viðeigandi og mótuð mælitæki/viðtöl. Æskilegt er að fá staðfestingu hjá þriðja aðila og ekki skal hefja meðferð ef staðfesting á einkennum ADHD í barnæsku liggur ekki fyrir. Ekki á að byggja greiningu eingöngu á því að eitt eða fleiri einkenni séu til staðar. Ákvörðun um að nota örvandi lyf hjá fullorðnum á að byggja á mjög ítarlegu mati og greining ætti að fela í sér að um sé að ræða meðalmikla eða alvarlega truflun á að minnsta kosti tveimur sviðum (til dæmis truflun á félagslegri virkni, truflun á námi og/eða truflun á starfsgetu) sem hefur áhrif á fleiri en einn þátt í lífi einstaklingsins.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

**Læknir með reynslu af meðferð við ADHD, til dæmis barnalæknir, barna- og unglíngageðlæknir eða geðlæknir skal hefja og fylgja eftir meðferð.**

### Skimun fyrir meðferð

Hjá fullorðnum sem ekki hafa fengið Concerta áður, og ef það er samkvæmt venju í hverju landi, skal leita til hjartalæknis áður en meðferð er hafin til að ganga úr skugga um að ekki séu til staðar hjartavandamál sem eru frábendingar.

Áður en lyfinu er ávísað er nauðsynlegt að framkvæma mat á grunnþáttum hjarta- og æðakerfis sjúklingsins þar á meðal á blóðþrýstingi og hjartslætti. Heildarsaga á að innihalda skrá yfir lyf sem eru notuð samhliða, fyrri og núverandi samfarandi læknisfræðilegar og geðrænar raskanir eða einkenni, fjölskyldusögu um skyndilegt hjartaáfall/óútskýrðan dauða, og nákvæma skráningu á hæð og þyngd fyrir meðferð á vaxtarlínuriti (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Eftirlit meðan á meðferð stendur

Fylgjast á reglulega með vexti, sálfræðilegu ástandi og ástandi hjarta- og æðakerfis (sjá einnig kafla 4.4).

- Skrá skal blóðþrýsting og hjartslátt á línurit (centile chart) við hverja skammtabreytingu og því næst að minnsta kosti á 6 mánaða fresti.
- Skrá skal hæð, þyngd og matarlyst hjá börnum að minnsta kosti á 6 mánaða fresti á vaxtarkúrfu.
- Skrá skal þyngd hjá fullorðnum reglulega.
- Í hverri læknisheimsókn og að minnsta kosti á 6 mánaða fresti skal fylgjast með þróun nýrra geðrænna vandamála eða versnun þeirra sem voru til staðar fyrir meðferð.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til hættu á breyttri notkun (ólöglegri dreifingu), misnotkun og rangrar notkunar á metýlfenidati.

### Skammtaaðlögun

Í upphafi meðferðar með metýlfenidati er nauðsynlegt að fari fram nákvæm skammtaaðlögun. Hefja á skammtaaðlögun með minnsta mögulega skammti. 27 mg töflur eru fánlegar fyrir þá sem kjósa að ávísa skammti sem er á milli 18 mg og 36 mg.

Verið getur að þetta lyf sé fánlegt í öðrum styrkjum sem og aðrar vörur sem innihalda metýlfenidat.

Skammtinn má stilla með því að auka hann um 18 mg í einu. Yfirleitt eru skammtar stilltir með um viku millibili.

Hámarkssólarhringsskammtur af Concerta er 54 mg hjá börnum.

Hámarkssólarhringsskammtur af Concerta er 72 mg hjá fullorðnum.

### Skammtar

#### Börn

*Börn sem ekki hafa fengið metýlfenidat áður:* Concerta er ekki ætlað öllum börnum með ADHD heilkenni. Lægri skammtar af stuttverkandi metýlfenidat lyfjum geta verið taldir nægjanlegir til að meðhöndla börn sem ekki hafa áður fengið metýlfenidat. Læknir sem hefur umsjón með meðferðinni á að stilla skammta varlega af til að forðast óþarflega stóra skammta af metýlfenidati. Ráðlagður

upphafsskammtur af Concerta handa börnum sem ekki taka metýlfenidat nú þegar eða börnum sem eru á örvandi lyfjum, öðrum en metýlfenidati, er 18 mg einu sinni á dag.

#### Fullorðnir

*Fullorðnir sem ekki hafa fengið metýlfenidat áður:* Concerta er ekki ætlað öllum fullorðnum með ADHD heilkenni. Lægri skammtar af stuttverkandi metýlfenidat lyfjum geta verið taldir nægjanlegir til að meðhöndla fullorðna sem ekki hafa áður fengið metýlfenidat. Læknir sem hefur umsjón með meðferðinni á að stilla skammta varlega af til að forðast óþarflega stóra skammta af metýlfenidati. Ráðlagður upphafsskammtur af Concerta handa fullorðnum sem ekki taka metýlfenidat nú þegar eða fullorðnum sem eru á örvandi lyfjum, öðrum en metýlfenidati, er 18 mg einu sinni á dag.

*Sjúklingar sem nú þegar nota metýlfenidat:* Ráðlagður skammtur af Concerta handa sjúklingum sem eru að taka metýlfenidat þrisvar sinnum á dag í 15-60 mg/dag skömmtum er tilgreindur í töflu 1. Skammtaráðleggingar byggjast á núgildandi skömmtun og klínísku mati.

**TAFLA 1**  
**Ráðlögð skammtabreyting frá öðrum meðferðum með metýlfenidathýdróklóríði, þegar við á, yfir í Concerta**

Fyrri dagsskammtur metýlfenidathýdróklóríðs	Ráðlagður skammtur Concerta
Metýlfenidat 5 mg þrisvar sinnum á dag	18 mg einu sinni á dag
Metýlfenidat 10 mg þrisvar sinnum á dag	36 mg einu sinni á dag
Metýlfenidat 15 mg þrisvar sinnum á dag	54 mg einu sinni á dag
Metýlfenidat 20 mg þrisvar sinnum á dag	72 mg einu sinni á dag

Stöðva skal meðferð með þessu lyfi ef einkenni lagast ekki eftir viðeigandi skammtaáðlögun í einn mánuð.

#### *Langtímameðferð (lengur en í 12 mánuði)*

Öryggi og verkun langtímanotkunar metýlfenidats hafa ekki verið metin kerfisbundið í samanburðar-rannsóknum. Metýlfenidatmeðferð á ekki og þarf ekki að vera til frambúðar. Hjá börnum og unglingum er venjulega hægt að hætta meðferð við eða eftir kynþroska. Læknir sem velur að nota metýlfenidat til lengri tíma (lengur en 12 mánuði) fyrir sjúklinga með ADHD á reglulega að endurmeta þann langtíma ávinning sem viðkomandi sjúklingur hefur af lyfinu, á tímabilum þegar lyfið er ekki notað, til að kanna hvernig sjúklingnum gengur án lyfjameðferðar. Mælt er með því að hlé sé tekið á notkun metýlfenidats að minnsta kosti einu sinni á ári til þess að meta ástand sjúklingsins (helst í skólaleyfum hjá börnum). Bati getur haldist þótt notkun lyfsins sé hætt tímabundið eða til frambúðar.

#### *Skammtar minnkaðir og gjöf hætt*

Stöðva skal meðferð ef einkenni lagast ekki eftir viðeigandi skammtaáðlögun í einn mánuð. Ef einkenni versna mótsagnarkennt (paradoxical) eða aðrar alvarlegar aukaverkanir koma fram, á að minnka skammt eða hætta lyfjagjöf.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki á að nota metýlfenidat hjá öldruðum. Öryggi og verkun hafa ekki verið ákvörðuð hjá þessum aldurshópi. Concerta hefur ekki verið rannsakað við ADHD hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Metýlfenidat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

## Skert nýrnastarfsemi

Metýlfenidat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Börn yngri en 6 ára

Ekki á að nota metýlfenidat hjá börnum yngri en 6 ára. Öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi hafa ekki verið ákvörðuð.

### Lyfjagjöf

Concerta er ætlað til inntöku einu sinni á dag að morgni.

Nota má Concerta með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Gleypa skal Concerta í heilu lagi með vökva og ekki má tyggja lyfið, skipta því eða mylja (sjá kafla 4.4).

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir metýlfenidati eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Gláka.
- Krómfiklaæxli (phaeochromocytoma).
- Samtímismeðferð með ósértækum, óafturkræfum MAO-hemlum eða innan 14 daga eftir að meðferð með þessum lyfjum hefur verið hætt, vegna hættu á háþrýstingskreppu (sjá kafla 4.5).
- Skjaldvakaofseyting (hyperthyroidism) eða skjaldvakaeitrun (thyrotoxicosis).
- Greining eða saga um alvarlegt þunglyndi, lystarstol/átraskanir, sjálfsvígstillhneigingu, einkenni geðveilu, alvarlegir skapsbrestir, oflæti, geðklofi) eða siðblindu/jaðarpersónuröskunar.
- Greining eða saga um alvarlega og lotubundna geðhvarfasýki af tegund I (sem ekki hefur náðst fullnægjandi meðhöndlun á).
- Áður greindir hjarta- og æðasjúkdómar, þar með talið verulegur háþrýstingur, hjartabilun, kransæðastífla, hjartaöng, meðfæddur hjartasjúkdómur sem hefur marktæk áhrif á lífeðlisfræði blóðrásar, hjartavöðvakvillar, hjartadrep, hjartsláttartruflanir sem geta verið lífshættulegar og jónagangasjúkdómar (truflanir á starfsemi jónaganga).
- Undirliggjandi sjúkdómar í heilaæðum, slagæðagúlpur í heila, æðasjúkdómar svo sem æðabólgur og heillaslag.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með metýlfenidati á ekki við hjá öllum sjúklingum með ADHD og ákvörðun um notkun lyfsins verður að byggja á ítarlegu mati á því hve alvarleg og langvinn einkenni sjúklingsins eru. Þegar verið er að íhuga meðferð hjá börnum skal taka tillit til aldurs barnsins (6-18 ára) við mat á því hve alvarleg og langvinn einkenni barnsins eru.

### Langtímameðferð (lengur en í 12 mánuði)

Öryggi og verkun metýlfenidats við langtímameðferð hafa ekki verið metin kerfisbundið í samanburðarránsóknum. Metýlfenidat meðferð á ekki og þarf ekki að vera til frambúðar. Hjá börnum og unglingum er venjulega hægt að hætta meðferð með metýlfenidati við eða eftir kynþroska. Fylgjast skal stöðugt og vandlega með sjúklingum á langtímameðferð (þ.e. lengri en í 12 mánuði) samkvæmt leiðbeiningunum í kafla 4.2 og 4.4 (eftirlit meðan á meðferð stendur) hvað varðar hjarta og æðar, vöxt (börn), þyngd, matarlyst, þróun nýrra geðrænna vandamála eða versnun þeirra sem voru til staðar fyrir meðferð. Þau geðrænu vandamál sem fylgjast skal með og er lýst hér að neðan eru meðal annars (en ekki takmörkuð við) hreyfi- eða raddkippir, árásargirni eða fjandsamleg hegðun, uppnám, kvíði, þunglyndi, geðrof, oflæti, ranghugmyndir, pirringur, skortur á frumkvæði, hlédrægni og mikið þrálæti.

Læknir sem velur að nota metýlfenidat til lengri tíma (lengur en í 12 mánuði) á reglulega að endurmeta þann langtíma ávinning sem viðkomandi sjúklingur hefur af lyfinu, með reynslutímabilum án lyfsins, til að kanna hvernig sjúklingnum gengur án lyfjameðferðar. Mælt er með því að hlé sé tekið

á notkun metýlfenidats að minnsta kosti einu sinni á ári (helst í skólaleyfum hjá börnum) til þess að meta ástand sjúklingsins. Bati getur haldist þótt notkun lyfsins sé hætt tímabundið eða til frambúðar.

### Notkun hjá öldruðum

Ekki á að nota metýlfenidat hjá öldruðum. Öryggi og verkun hafa ekki verið ákvörðuð hjá þessum aldurshópi. Concerta hefur ekki verið rannsakað við ADHD hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

### Notkun hjá börnum yngri en 6 ára

Ekki á að nota metýlfenidat hjá börnum yngri en 6 ára. Öryggi og verkun hafa ekki verið ákvörðuð hjá þessum aldurshópi.

### Hjarta og æðar

Hjá sjúklingum þar sem meðferð með örvandi lyfjum er íhuguð skal skrá nákvæma sjúkrasögu (þ.m.t. fjölskyldusögu um skyndilegt dauðsfall vegna hjartasjúkdóms eða af óþekktum orsökum eða illkynja hjartsláttartruflanir) og skal sjúklingur gangast undir nákvæma læknisskoðun til að meta hvort til staðar séu hjartasjúkdómar og ef fyrstu niðurstöður gefa til kynna slíka sjúkdóma skulu frekari sérhæfðar rannsóknir á hjartastarfsemi fara fram. Þegar einkenni eins og hjartsláttarónot, áreynslubrjóstverkur, óútskýrð yfirlið, mæði eða önnur einkenni sem benda til hjartasjúkdóma koma fram meðan á meðferð með metýlfenidati stendur skal sjúklingur undirgangast hjartarannsóknir tafarlaust hjá sérfræðingi.

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum á metýlfenidati hjá börnum og unglingum með ADHD sýndu fram á að algengt getur verið að hjá sjúklingum sem nota metýlfenidat hækki slagbilsþrýstingur og þanbilsþrýstingur um meira en 10 mmHg miðað við samanburðarhóp. Einnig kom fram hækking á slagbilsþrýstingi og þanbilsþrýstingi í gögnum úr klínískum rannsóknum á fullorðnum sjúklingum með ADHD. Klínískar afleiðingar þessara einkenna á hjarta og æðakerfi hjá börnum og unglingum til lengri og skemmri tíma eru ekki þekktar. Ekki er hægt að útiloka möguleikann á fylgikvillum af völdum þeirra einkenna sem sáust í klínískum rannsóknum, sérstaklega þegar meðferð hjá börnum/unglingum er haldið áfram eftir að fullorðinsaldri er náð. **Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklunga þegar hækkaður blóðþrýstingur eða aukinn hjartsláttur getur haft áhrif á sjúklunga með undirliggjandi sjúkdóma.** Sjá kafla 4.3 um frábendingar fyrir metýlfenidat meðferð.

**Fylgjast skal vandlega með hjarta og æðakerfi. Skrá á blóðþrýsting og hjartslátt á línurit við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti. Við endurteknar mælingar á hraðtakti, takttruflunum eða auknum slagbilsþrýstingi (>95. hundraðsmarki) hjá sjúklingum sem eru á meðferð með metýlfenidati skal stöðva meðferð og íhuga að vísa sjúklingum til hjartalæknis.**

Ekki má nota metýlfenidat ef sjúklingur er með ákveðna hjartasjúkdóma, **nema að undangenginni ráðgjöf sérfræðings í hjartasjúkdómum (sjá kafla 4.3).**

*Skyndidauði og formgerðargallar í hjarta sem þegar eru til staðar eða aðrir alvarlegir hjartasjúkdómar*

Greint hefur verið frá skyndidauða hjá sjúklingum í tengslum við notkun venjulegra skammta af lyfjum sem hafa örvandi áhrif á miðtaugakerfið, sumir sjúklinganna höfðu formgerðargalla í hjarta eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma. Þrátt fyrir að sumir alvarlegir hjartasjúkdómar geti út af fyrir sig haft í för með sér aukna hættu á skyndidauða er ekki ráðlagt að nota örvandi lyf handa sjúklingum með þekkta formgerðargalla í hjarta, hjartavöðvakvilla, alvarlegar hjartsláttartruflanir eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma sem geta gert þau viðkvæmari fyrir adrenhermandi áhrifum örvandi lyfja.

### Fullorðnir

Greint hefur verið frá skyndidauða, heilaslagi og hjartadrepum hjá fullorðnum sem taka örvandi lyf í venjulegum skömmtum við ADHD. Þó svo þáttur örvandi lyfja í þessum tilvikum hjá fullorðnum sé

ekki þekktur, eru fullorðnir líklegri en börn til að hafa alvarlega formgerðargalla í hjarta, hjartavöðvakvilla, alvarlegar hjartsláttartruflanir, kransæðarsjúkdóm eða önnur alvarleg hjartavandamál. Fullorðna með þessi vandamál á líka almennt ekki að meðhöndla með örvandi lyfjum.

### *Misnotkun og áhrif á hjarta og æðar*

Misnotkun lyfja sem hafa örvandi áhrif á miðtaugakerfið getur tengst skyndidauda og öðrum alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar.

### Sjúkdómar í heilaeðum

Sjá kafla 4.3 um hvort nota megi metýlfenidatmeðferð fyrir sjúklinga sem hafa sjúkdóma í heilaeðum. Sjúklinga með aðra áhættuþætti (svo sem sögu um hjarta- og æðasjúkdóma, samhliða lyfjameðferð sem hækkar blóðþrýsting) á að meta í hverri heimsókn með tilliti til einkenna frá taugakerfi eftir að meðferð með metýlfenidati er hafin.

Bólga í heilaeðum sem sértæk viðbrögð við metýlfenidati virðist koma örsjaldan fyrir. Fáar vísbendingar eru fyrirliggjandi sem bent gætu til þess að hægt sé að bera kennsl á sjúklinga í meiri áhættu og fyrstu einkenni, sem koma fram eru hugsanlega fyrsta vísbending um undirliggjandi klínískt vandamál. Greining á byrjunarstigi, sem byggð er á sterkum grun, getur gert mögulegt að hætta tafarlaust notkun með metýlfenidats og meðhöndla einkenni snemma. Því skal íhuga þessa greiningu hjá sérhverjum sjúklingi sem fær ný einkenni frá taugakerfi sem eru í samræmi við blóðþurrð í heila meðan á meðferð með metýlfenidati stendur. Þessi einkenni gætu verið verulegur höfuðverkur, dofi, þröttleysi, lömun og skert samhæfing, sjón, tal, málnotkun og minni.

Nota má metýlfenidat ef sjúklingur hefur helftarlömun vegna heilalömunar (cerebral palsy).

### Geðræn vandamál

Sjúklingar með ADHD eiga oft einnig við geðræn vandamál að stríða og taka skal tillit til þess þegar ávísað er örvandi lyfjum. Áður en meðferð er hafin með metýlfenidati skal athuga hvort geðræn vandamál séu til staðar hjá sjúklingnum og athuga hvort fjölskyldusaga sé um geðræn vandamál (sjá kafla 4.2). Ef um er að ræða nýtilkomin geðræn einkenni eða versnandi geðræn einkenni má ekki veita meðferð með metýlfenidati nema ef ávinningur vegur þyngra en áhætta fyrir sjúklinginn.

**Hafa skal eftirlit með þróun eða versnun geðrænna vandamála við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn. Hugsanlega þarf að stöðva meðferð.**

### *Versnun geðrofs- eða oflætiseinkenna sem voru til staðar áður en meðferð hófst*

Notkun metýlfenidats hjá geðrofssjúklingum getur valdið versnun á einkennum hegðunartruflana og hugsanaraskana.

### *Nýtilkomin einkenni geðrofs eða oflætis*

Geðrofseinkenni sem koma fram meðan á meðferð stendur (sjón-/snerti-/heyrnarofskynjanir og ranghugmyndir) eða oflæti hjá sjúklingum án sögu um geðrof eða oflæti geta verið af völdum metýlfenidats í venjulegum skömmtum (sjá kafla 4.8). Ef einkenni geðrofs eða oflætis koma fram verður að hafa í huga að þau geta verið af völdum metýlfenidats og hugsanlega þarf að stöðva meðferð.

### *Árásarhneigð eða fjandsamleg hegðun*

Árásarhneigð getur komið fram eða versnað meðan á meðferð með örvandi lyfjum stendur. Greint hefur verið frá árásarhneigð hjá sjúklingum á meðferð með metýlfenidati (sjá kafla 4.8). Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem eru á meðferð með metýlfenidati með tilliti til þess hvort

árásarhneigð kemur fram eða versnar, í upphafi meðferðar, við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn. Læknar skulu meta þörfina fyrir að breyta meðferðaráætlun hjá sjúklingum sem finna fyrir hegðunarbreytingum og hafa í huga að skammtaminnkun eða skammtastækkun getur verið viðeigandi. Íhuga má að gera hlé á meðferð.

### *Sjálfsvígshögðun*

Læknirinn skal tafarlaust leggja mat á sjúklinga í sjálfsvígshugleiðingum eða sjúklinga sem sýna sjálfsvígshögðun meðan á meðferð við ADHD stendur. Skoða skal vandlega hvort undirliggjandi geðrænt ástand hafi versnað og hvort það sé af völdum metýlfenidatmeðferðar. Hugsanlega þarf að hefja viðeigandi meðferð við undirliggjandi geðrænu ástandi og íhuga að stöðva meðferð með metýlfenidati.

### *Kippir*

Metýlfenidat hefur verið tengt því að hreyfi- og raddkippir hafa komið fram eða versnað. Einnig hefur verið greint frá versnun Tourette heilkennis (sjá kafla 4.8). Leggja skal mat á fjölskyldusögu og klínískt mat á kippi eða Tourette heilkenni áður en metýlfenidat er notað. Fylgjast skal reglulega með hvort kippir koma fram eða versna meðan á meðferð með metýlfenidati stendur. **Eftirlit skal haft með þessu við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn.**

### *Kvíði, uppnám eða spennu*

Greint hefur verið frá kvíða, uppnámi og spennu hjá sjúklingum á meðferð með metýlfenidati (sjá kafla 4.8). Metýlfenidat hefur einnig verið tengt versnun undirliggjandi kvíða, uppnáms og spennu. Kvíði hefur leitt til þess að meðferð með metýlfenidati var hætt hjá nokkrum sjúklingum. Klínískt mat á kvíða, uppnámi og spennu skal fara fram fyrir notkun metýlfenidats og **fylgjast á reglulega með hvort þessi einkenni koma fram eða versna hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn.**

### *Geðhvarfasýki*

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar metýlfenidat er notað til að meðhöndla ADHD hjá sjúklingum sem einnig eru með geðhvarfasýki (þar með talið ómeðhöndlaða geðhvarfasýki af tegund I eða aðrar gerðir geðhvarfasýki), vegna hættu á að oflæti komi fram hjá slíkum sjúklingum. Áður en sjúklingar sem einnig eru með þunglyndissjúkdóma hefja meðferð metýlfenidati skal skoða þá með tilliti til hvort þeir séu í hættu á að fá geðhvarfasýki; slík skoðun skal fela í sér nákvæma geðræna sögu, þ.m.t. fjölskyldusögu um sjálfsvíg, geðhvarfasýki og þunglyndi. **Nákvæmt og stöðugt eftirlit er nauðsynlegt hjá þessum sjúklingum (sjá „Geðræn vandamál“ hér að framan og kafla 4.2). Fylgjast á með einkennum hjá sjúklingum við hverja skammtabreytingu, síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og við hverja heimsókn.**

### Vöxtur

Við langtímanotkun metýlfenidats hjá börnum hefur verið greint frá lítið eitt skertri þyngdaraukningu og vaxtarhömlun. Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá fullorðnum við meðferð með metýlfenidati (sjá kafla 4.8).

Áhrif metýlfenidats á endanlega líkamshæð og þyngd eru ekki þekkt sem stendur og er verið að rannsaka þau.

**Fylgjast skal með vexti meðan á meðferð með metýlfenidati stendur. Skrá skal hæð, þyngd og matarlyst a.m.k. á 6 mánaða fresti og útbúa skal vaxtarlínurit.** Hjá sjúklingum sem vaxa ekki eða þyngjast sem skyldi gæti þurft að gera hlé á meðferð. Fylgjast skal reglulega með þyngd hjá fullorðnum.

## Flog

Nota skal metýlfenidat með varúð hjá sjúklingum með flogaveiki. Metýlfenidat getur lækkað krampapröskuld hjá sjúklingum með sögu um flog, sjúklingum þar sem frávik á heilarafriti þegar flog eru ekki til staðar hefur áður komið fram og mjög sjaldan hjá sjúklingum sem ekki eru með sögu um krampa eða frávik á heilarafriti. Ef tíðni floga eykst eða flog koma fram í fyrsta skipti á að hætta notkun metýlfenidats.

## Standpína

Greint hefur verið frá langvarandi og sársaukafullri stinngu getnaðarlíms í tengslum við metýlfenidat lyf, aðallega í tengslum við breytingu á meðferðaráætlun með metýlfenidati. Sjúklingar sem fá óeðlilega viðvarandi eða tíðar og sársaukafulla stinngu getnaðarlíms eiga að leita læknisaðstoðar án tafar.

## Notkun samhliða serótónínvirkum lyfjum

Greint hefur verið frá serótónínheilkenni í kjölfar samhliðanotkunar metýlfenidats með serótónínvirkum lyfjum. Ef samhliðanotkun metýlfenidats með serótónínvirkum lyfjum er réttlætanager, er mikilvægt að bera tafarlaust kennsl á einkenni serótónínheilkennis. Einkennin geta meðal annars verið breytingar á andlegu ástandi (t.d. æsingur, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðsláttur, óstöðugur blóðþrýstingur, hár líkamshiti), óeðlileg tauga- og vöðvaeinkenni (t.d. ofviðbrögð, skortur á samhæfingu, stífni) og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Ef grunur er um serótónínheilkenni verður að hætta notkun metýlfenidats eins fljótt og hægt er.

## Lyfjamisnotkun, röng notkun og breytingar á notkun

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum vegna hættu á breyttri notkun (ólöglegri dreifingu), rangri notkun og misnotkun metýlfenidats.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkta lyfja- eða áfengismisnotkun vegna hugsanlegrar misnotkunar, rangrar notkunar eða breytinga á notkun.

Langvarandi misnotkun metýlfenidats getur leitt til marktæks þols og sálrænnar fíknar ásamt óeðlilegri hegðun á mismunandi stigi. Augljósar geðrofslotur geta komið fyrir, sér í lagi þegar um er að ræða misnotkun lyfsins með inndælingu.

Þegar meðferðarræði við ADHD eru ákvörðuð þarf að hafa allt eftirfarandi í huga, aldur sjúklings, hvort áhættuþættir fyrir lyfjamisnotkun eru til staðar (eins og t.d. samhliða mótþróaþrjóscuröskun eða alvarleg hegðunarröskun og geðhvarfasýki), fyrri eða núverandi saga um misnotkun á efnum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru óstöðugir tilfinningalega, svo sem þeim sem eru háðir lyfjum eða áfengi, þar sem þessir sjúklingar gætu aukið skammtinn að eigin frumkvæði.

Fyrir sjúklinga sem eru í mikilli áhættu hvað varðar misnotkun á efnum getur verið að meðferð með metýlfenidati eða öðrum örvandi lyfjum sé ekki viðeigandi. Þá skal íhuga meðferð með lyfjum sem eru ekki örvandi.

## Meðferð hætt

Fylgjast þarf vel með sjúklingum þegar notkun lyfsins er hætt, vegna þess að þá getur komið í ljós dulið þunglyndi og langvinn ofvirkni. Sumir sjúklingar þurfa langtímaeftirlit.

Fylgjast skal vel með sjúklingum sem misnotað hafa lyfið þegar notkun lyfsins er hætt þar sem alvarlegt þunglyndi getur komið fram.

## Þreyta

Ekki má nota metýlfenidat til að koma í veg fyrir eða meðhöndla venjulega þreytu.

## Hjálparefni í Concerta

Lyfið inniheldur laktósa: sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Hver tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum og er sem næst natríumlaus.

## Val á lyfjaformi sem inniheldur metýlfenidat

Val á lyfjaformi sem inniheldur metýlfenidat, á að vera í höndum sérfræðings sem hefur umsjón með meðferð hvers einstaklings fyrir sig og fer eftir ætlaðri verkunarlengd.

## Lyfjapróf

Þetta lyf inniheldur metýlfenidat sem getur gefið falskt jákvætt svar við prófi fyrir amfetamínunum, einkum þegar notuð eru skimunarpróf með mótefnamælingu.

## Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin reynsla er af notkun metýlfenidats hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

## Áhrif á blóðmynd

Öryggi langtíma meðferðar með metýlfenidati er ekki að fullu þekkt. Íhuga skal að stöðva meðferð ef hvítfrumnaefæð, blóðflagnafæð, blóðleysi eða aðrar breytingar á blóðmynd koma fram, þar með taldar breytingar sem benda til alvarlegra nýrna- eða lifrarsjúkdóma (sjá kafla 4.8).

## Hugsanleg teppa í meltingarvegi

Vegna þess að Concerta töflur halda formi sínu og lögun þeirra breytist ekki umtalsvert í meltingarveginum, á almennt séð ekki að gefa þær sjúklingum með alvarleg þrengsli í meltingarvegi (meinafræðileg eða vegna meðferðar) eða sjúklingum sem eru með kyngingartregðu eða eiga umtalsvert erfitt með að gleypa töflur. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um teppueinkenni hjá sjúklingum með þekkt þrengsli, í tengslum við inntöku forðalyfjaforma sem halda formi sínu.

Vegna forðahönnunar Concerta töflunnar á aðeins að nota hana handa sjúklingum sem geta gleypst töfluna í heilu lagi. Upplýsa á sjúklinga um að gleypa verði Concerta í heilu lagi með vökva. Ekki má tryggja töflurnar, skipta þeim eða mylja þær. Lyfið er í skel sem frásogast ekki og er hönnuð þannig að hún gefur frá sér lyfið með jöfnum hraða. Töfluskelin skilst út úr líkamanum og sjúklingar eiga ekki að hafa áhyggjur af því þótt stundum verði vart við eitthvað sem líkist töflu í hægðum.

## Hækkaður augnþrýstingur og gláka

Greint hefur verið frá hækkuðum augnþrýstingi og gláku (þ.m.t. gleiðhornsgláku og þrönghornsgláku) í tengslum við meðferð með metýlfenidati (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn ef þeir finna fyrir einkennum sem benda til hækkaðs augnþrýstings og gláku. Ef augnþrýstingur hækkar skal hafa samband við augnlækni og íhuga að hætta meðferð með metýlfenidati (sjá kafla 4.3). Eftirlit hjá augnlækni er ráðlagt hjá sjúklingum með sögu um hækkaðan augnþrýsting.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Lyfjahvarfamilliverkanir

Ekki er þekkt hvernig metýlfenidat gæti haft áhrif á plasmabéttni lyfja sem eru notuð samhliða. Því er mælt með að gæta varúðar við samhliðanotkun metýlfenidats og annarra lyfja, einkum þeirra sem eru með þröngt skammtabil.

Metýlfenidat umbrotnar ekki í klínískt marktæku magni fyrir tilstilli cytochrom P450. Ekki er talið að lyf sem örva eða hamla cytochrom P450 hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf metýlfenidats. Eins hömluðu d- og l-handhverfur metýlfenidats ekki cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A.

Samt sem áður hefur verið greint frá tilvikum sem benda til þess að metýlfenidat geti hamlað umbrotum segavarnarlyfja af flokki coumarina, krampastillandi lyfja (t.d. fenobarbitol, fenytoin, primidon) og sumra þunglyndislyfja (þríhringlaga og sértækra endurupptökuhemla serotonins). Nauðsynlegt getur verið að breyta skammti þessara lyfja sem eru notuð fyrir og fylgjast með plasmabéttni (eða hvað varðar coumarin, storkutíma) þegar samhliðameðferð með metýlfenidati hefst eða er hætt.

### Lyfhrifamilliverkanir

#### *Blóðþrýstingslækkandi lyf*

Metýlfenidat getur dregið úr verkun blóðþrýstingslækkandi lyfja.

#### *Notkun samhliða lyfjum sem hækka blóðþrýsting*

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með metýlfenidati samhliða einhverju öðru lyfi sem einnig getur hækkað blóðþrýsting (sjá einnig kafla um hjarta og æðar og sjúkdóma í heilaeðum í kafla 4.4).

Sjúklingar sem eru á meðferð (nú eða innan síðustu 2 vikna) með ósértækum, óafturkræfum MAO-hemlum mega ekki nota metýlfenidat vegna hugsanlegrar háþrýstingskreppu (sjá kafla 4.3).

#### *Notkun samhliða áfengisneyslu*

Áfengi getur aukið aukaverkanir geðlyfja á miðtaugakerfið, þar á meðal aukaverkanir metýlfenidats. *In vitro* upplýsingar benda til þess að alkóhólstyrkur hærri en 10% auki heildarlosun metýlfenidats úr Concerta töflum. Ekki er þekkt hvaða klínísku þýðingu þessar upplýsingar hafa varðandi útsetningu fyrir metýlfenidati eftir inntöku Concerta samhliða áfengi. Þess vegna skal ráðleggja sjúklingum að forðast neyslu áfengis meðan á meðferð stendur.

#### *Notkun samhliða serótónínvirkum lyfjum*

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni í kjölfar samhliðanotkunar metýlfenidats með serótónínvirkum lyfjum. Ef samhliðanotkun metýlfenidats með serótónínvirkum lyfjum er réttlæt看anleg, er mikilvægt að bera tafarlaust kennsl á einkenni serótónínheilkennis (sjá kafla 4.4). Ef grunur er um serótónínheilkenni verður að hætta notkun metýlfenidats eins fljótt og hægt er.

#### *Notkun samhliða svæfingalyfjum sem innihalda halógen*

Hætta er á skyndilegri blóðþrýstingshækkun og auknum hjartslætti meðan á skurðaðgerð stendur. Ef skurðaðgerð er ráðgerð skal ekki nota metýlfenidat daginn sem aðgerðin fer fram.

*Notkun samhliða alfa-2-örvum með miðlæg áhrif (t.d. clonidin)*

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ. á m. skyndidauða, við samhliðanotkun metýlfenidats og clonidins. Langtíma öryggi við notkun metýlfenidats samhliða clonidini og öðrum alfa-2-örvum með miðlæg áhrif, hefur ekki verið rannsakað kerfisbundið.

*Notkun samhliða dópamínvirkum lyfjum*

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með metýlfenidati samhliða dópamínvirkum lyfjum, þar með talið geðrofslyfjum. Þar sem helsta verkun metýlfenidats er að auka utanfrumumagn dópamíns, geta komið fram lyfhrifamiliverkanir þegar það er gefið samhliða beinum eða óbeinum dópamínörvum (þar með talið DOPA og þríhringlaga þunglyndislyfjum) eða með dópamínhemlum (að geðlyfjum meðtöldum).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Niðurstöður úr ferilrannsókn sem tók til um það bil 3.400 þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir lyfinu á fyrsta þriðjungi meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum í heild. Tíðni hjartagalla var lítillega aukin (samanlögð aðlöguð hlutfallsleg áhætta, 1,3; 95% CI; 1,0-1,6) sem samsvarar því að 3 ungbörn til viðbótar fæðist með hjartagalla hjá hverjum 1.000 konum sem fá metýlfenidat á fyrsta þriðjungi meðgöngu, samanborið við meðgöngur án metýlfenidats.

Greint hefur verið frá eiturverkunum á hjartastarfsemi og öndun hjá nýburum, sérstaklega hefur verið greint frá hraðtakti og andnaud hjá fósturum í greinargerðum um einstök tilvik.

Dýrarannsóknir hafa eingöngu sýnt fram á vísbendingar um eiturverkanir á æxlun við skammta sem valda eiturverkunum á móður (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun metýlfenidats á meðgöngu nema klínísk ákvörðun liggi fyrir um að frestun meðferðarinnar geti valdið meiri áhættu fyrir meðgönguna.

##### Brjóstgjöf

Metýlfenidat skilst út í brjóstamjólki. Samkvæmt skýrslum um brjóstamjólkursýni frá fimm mæðrum leiddi þéttni metýlfenidats í brjóstamjólki til skammta fyrir ungbarn sem voru um 0,16% til 0,7% af skömmtum aðlöguðum að þyngd móður og hlutfalls í mjólki á móti plasma móður á bilinu 1,1 og 2,7.

Greint hefur verið frá einu tilfelli um ungbarn sem léttist á meðan það var útsett fyrir lyfinu, en náði sér og þyngdist aftur eftir að móðirin hætti á meðferð með metýlfenidati. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti.

Meta þarf hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hætta/gera hlé á metýlfenidatmeðferð m.t.t. ávinnings barns af brjóstgjöfinni og ávinnings móður af meðferðinni.

##### Frjósemi

Engin gögn eru til um áhrif metýlfenidats á frjósemi hjá mönnum. Marktæk áhrif komu ekki fram í forklínískum rannsóknum.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metýlfenidat getur valdið sundli, svefndruna og sjóntruflunum m.a. sjónstillingartruflunum, tvísýni og þokusýn. Þetta getur haft töluverð áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um þessar hugsanlegu aukaverkanir og ráðleggja þeim að forðast verk sem geta verið áhættusöm eins og akstur og notkun véla, ef þær kom fram.

#### 4.8 Aukaverkanir

Taflan hér að neðan sýnir allar aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með Concerta hjá börnum, unglingum og fullorðnum og sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu. Hún sýnir einnig aukaverkanir sem greint var frá við notkun annarra lyfjaforma metýlfenidats hýdróklóríðs. Ef tíðni aukaverkana Concerta og annarra lyfjaforma metýlfenidats er mismunandi, er hærri tíðnin gefin upp.

Tíðni:

Mjög algengar	(> 1/10)
Algengar	(> 1/100 til < 1/10)
Sjaldgæfar	(> 1/1.000 til < 1/100)
Mjög sjaldgæfar	(> 1/10.000 til < 1/1.000)
Koma örsjaldan fyrir	(< 1/10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæra-flokkur	Aukaverkanir					
	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Nefkoksbólga, sýking í efri hluta öndunarvegs <sup>#</sup> , skútabólga <sup>#</sup>				
Blóð og eitlar					Blóðleysi <sup>†</sup> , hvítornafæð <sup>†</sup> , blóðflagnafæð, blóðflagnafæðar-purpuri	Blóðfrumna-fæð
Ónæmis-kerfi			Ofnæmi eins og ofnæmisbjúgur, bráðaofnæmisvið-brögð, eyrnabólga, bólur, húðflögnun, ofsakláði, kláði, útbrot og útpot			
Efnaskipti og næring*		Lystarleysi, minnkuð matarlyst <sup>†</sup> , í meðallagi skert þyngdar- og hæðaraukning við langvarandi notkun hjá börnum*				

Líffæra- flokkur	Aukaverkanir					
	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<b>Geðræn vandamál*</b>	Svefn- leysi, tauga- veiklun	Tilfinningalegur óstöðugleiki, árásarhneigð*, uppnám*, kvíði*†, þunglyndi*#, pirringur, óeðlileg hegðun, skapsveiflur, kippir*, erfiðleikar við að festa svefn#, skapdeyfð#, minnkuð kynhvöt#, spenna#, tanna- gnístur^, kvíðakast#	Geðrof*, heyrnar-, sjón- og snerti- ofskynjanir *, reiði, sjálfsvígs- hugsanir*, skapbreytingar, eirðarleysi†, grátklökkvi, versnun kippa vegna Tourette heilkennis*, munnræpa (logorrhoea), ofurárvekni (hypervigilance), svefntruflanir	Oflæti*†, skortur á áttun, raskanir á kynhvöt, ringl†, áráttu- og þráhyggju raskanir og einkenni (þ.m.t. hárreytingar- árátta, húð- kroppunar- árátta, áráttu- hugsanir, árátta)	Sjálfsvígs- tilraunir (þar með talið sjálfsvíg)*†, tímabundin depurð*, óeðlilegar hugsanir, sinnuleysi†	Rang- hugmyndir*†, hugsana- truflanir*, ávanabinding. Misnotkun og ávanabindingu hefur oft verið lýst eftir lyfjaform sem leysist strax upp
<b>Taugakerfi</b>	Höfuð- verkur	Sundl, hreyfingar- tregða, hughreyfi- ofvirkni (psycomotor hyperactivity), svefnrunni, breytt húðskyn#, spennu- höfuðverkur#	Slæving, skjálfti†, svefnhöfgi#		Krampar, rykkjabrettu- kenndar hreyfingar (choreo-athetoid movements), tímabundin skerðing á taugastarfsemi vegna minnkaðs blóðflæðis (reversible ischaemic neurological deficit), illkynja sefunar-heilkenni (neuroleptic malignant syndrome, upplýsingar eru ónákvæmar og í flestum tilvikum fengu sjúklingar einnig önnur lyf þannig að þáttur metýlfenidats er óljós).	Sjúkdómar í heilaeðum*† (þar með talið æðabólga, heilablæðing, heilablóðfall (cerebro- vascular accidents), heilaslagæða- bólga (cerebral arteritis), heilaslagæða- teppa), grand mal rykkja- krampar*, mígreni†, stam
<b>Augu</b>		Sjónstillingar- erfiðleikar (Accommo- dation disorder)#	Þokusýn†, augnþurrkur#	Sjón- stillingar- truflanir, sjón- skerðing, tvísýni		Ljósopstæring, hækkaður augn- þrýstingur, gláka

Lífæra- flokkur	Aukaverkanir					
	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús		Svimi <sup>#</sup>				
Hjarta*		Hjartsláttar- truflanir, hraðtaktur, hjartsláttarónot	Brjóstverkur	Hjartaöng	Hjartastopp, hjartaáfall	Ofanslegils- hraðtaktur, hægsláttur, aukaslög frá sleglum <sup>†</sup> , aukaslög <sup>†</sup>
Æðar*		Háþrýstingur	Hitakófi <sup>#</sup>		Heilaslagaæða- bólga og/eða teppa, kuldi í útlimum <sup>†</sup> , æðakrampa- heilkenni (Raynaud's phenomenon)	
Öndunar- færi, brjósthol og miðmæti		Hósti, verkur í munni og koki	Mæði <sup>†</sup>			Blóðnasir
Meltingar- færi		Verkir í efri hluta kviðar, niðurgangur, ógleði <sup>†</sup> , ópægindi í kvið, uppköst, munnþurrkur <sup>†</sup> , meltingar- truflanir	Hægðatregða <sup>†</sup>			
Lifur og gall		Aukinn alanín amínó- transferasi <sup>#</sup>	Aukning lifrarensíma		Óeðlileg lifrar- starfsemi, m.a. bráð lifrabilun og lifrardá, aukinn alkalín fosfatasi í blóði, aukið bilirubin í blóði <sup>†</sup>	
Húð og undirhúð		Hárlos, kláði, útbrot, ofsakláði, ofsvitnun <sup>†</sup>	Ofnæmisjúgur, bólur, húðflögnun	Dröfnu- útbrot, roðapöt	Regnbogaroða- sótt (erythema multiforme), skinnflagnings- bólga (exfoliative dermatitis), viðbrögð í húð á ákveðnum stað (fixed drug eruption).	
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir, vöðvastífni <sup>#</sup> , vöðvakrampa <sup>#</sup>	Vöðvaverkir <sup>†</sup> , vöðvakippir		Sinadráttur	Kjálkastjarfi <sup>^</sup>
Nýru og þvægfæri			Blóð í þvagi, tíð þvaglát			Lausheldni

Lífæra-flokkur	Aukaverkanir					
	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Æxlunar-færi og brjóst		Ristruflanir <sup>#</sup>		Brjóst-stækkun hjá körlum		Standpína*, aukin stinning getnaðarlims*, langvarandi stinning getnaðarlims*
Almennar auka-verkanir og auka-verkanir á íkomustað		Hækkaður líkamshiti, vaxtarskerðing við langvarandi notkun hjá börnum*, þreyta <sup>†</sup> , skapstyggi <sup>#</sup> , taugaóstyrkur <sup>#</sup> , máttleysi <sup>#</sup> , þorsti <sup>#</sup>	Brjóstverkur		Skyndidauði* (sudden cardiac death)	Óþægindi fyrir brjósti <sup>†</sup> , mikil hækkun líkamshita
Rannsóknaniðurstöður		Breytingar á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni (oftast aukning)*, þyngdartap*	Hjartamurr*		Fækkun blóðflagna, óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna	

\* Sjá kafla 4.4

# Tíðni fengin úr klínískum rannsóknum á fullorðnum og ekki úr gögnum úr rannsóknum á börnum og unglíngum; getur einnig verið viðeigandi fyrir börn og unglínga.

† Aukaverkun úr klínískum rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem var tilkynnt með hærri tíðni en hjá börnum og unglíngum.

^ Byggt á tíðni sem reiknuð var út í ADHD rannsóknum hjá fullorðnum (engin tilfelli voru tilkynnt í rannsóknum hjá börnum).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

#### 4.9 Ofskömmtnun

Taka skal tillit til losunarhraða metýlfenidats úr lyfjaformum með forðaverkun við meðhöndlun sjúklinga eftir ofskömmtnun.

#### Teikn og einkenni

Bráð ofskömmtnun, einkum vegna oförvunar miðtaugakerfis og semjutaugakerfis, getur leitt til uppkasta, æsings, skjálfta, ofviðbragða (hyperreflexia), vöðvakippa, krampa (sem geta endað í dái), vellíðunarástands (euphoria), ringls, ofskynjana, óráðs, svitamyndunar, hitaróða, höfuðverkja, ofurhita, hraðtakts, hjartsláttarónota, hjartsláttartruflana, háþrýstings, ljósopsstæringar (mydriasis) og slímhimnuþurrks.

#### Meðferð

Ekkert sértækt mótiefni er til við ofskömmtnun metýlfenidats.

Meðferð felst í viðeigandi stuðningsmeðferð.

Koma verður í veg fyrir að sjúklingur skaði sjálfan sig og vernda sjúkling frá ytra áreiti sem gæti ýft upp oförvunina. Virkni lyfjakola hefur ekki verið metin.

Veita skal gjörgæslu til að viðhalda fullnægjandi blóðrás og öndun. Ytri kælingar kann að vera þörf við ofurhita.

Ekki hefur verið sýnt fram á árangur kviðskilunar eða blóðskilunar utan líkama, við ofskömmun metýlfenidats.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Adrenvirk lyf með verkun á miðtaugakerfið, ATC flokkur: N06BA04.

#### Verkunarháttur

Metýlfenidat HCl er lyf sem veldur vægri örvun á miðtaugakerfi. Ekki er þekkt hver verkunarmáti lyfsins er við athygliröskun með ofvirkni (ADHD). Talið er að metýlfenidat hamli endurupptöku noradrenalins og dopamins í taugafrumum framan taugamóta og auki losun þessara monoamina í rýmið utan taugafrumna. Metýlfenidat er óljósvirk blanda d- og l-handhverfa. d-handhverfan er lyfjafræðilega virkari en l-handhverfan.

#### Verkun og öryggi

##### Börn

Í klínisku lykilrannsóknunum var lagt mat á Concerta hjá 321 barni sem þegar var í stöðugri meðferð með metýlfenidati án forðaverkunar og hjá 95 börnum sem ekki höfðu áður verið í meðferð með metýlfenidati án forðaverkunar.

Klínískar rannsóknir á börnum sýndu að áhrif Concerta héldust í 12 klst. frá inntöku, þegar lyfið var tekið einu sinni á dag að morgni.

##### Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á skammtímaverkun Concerta á skammtabilinu 18 til 72 mg/dag. Eitt þúsund fimfhundrað tuttugu og þrír (1.523) fullorðnir sjúklingar með ADHD á aldrinum 18 til 65 ára voru metnir í fimm tvíblindum samanburðarráttóknum með lyfleysu sem stóðu yfir í 5 til 13 vikur. Concerta var metið í 2 rannsóknum með föstum skammti og 3 rannsóknum með breytilegum skammti og notaður var mælikvarði sem byggir á DSM-IV til að meta alvarleika ADHD einkenna hjá fullorðnum. Í tveimur rannsóknum með föstum skammti sýndi CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales) að heildarskor fyrir ADHD einkenni lækkaði, sem bendir til þess að alvarleiki ADHD einkenna hafi minnkað frá upphafi að tvíblindum endapunkti. Í einni rannsókn með föstum skammti var sýnt fram á klínískt marktækt betri stjórn á einkennum við alla skammta Concerta ( $p < 0,05$  fyrir alla skammta) samanborið við lyfleysu, sem mældist sem lækkun á CAARS heildarskori. Í seinni rannsókninni með föstum skammti reyndist Concerta 72 mg/dag en ekki Concerta 54 mg/dag vera tölfræðilega marktækt betra en lyfleysa þegar kom að lækkun á CAARS heildarskori fyrir ADHD einkenni frá upphafi að tvíblindum endapunkti hjá fullorðnum sjúklingum með ADHD ( $p$ -gildi 0,0024).

Í tveimur rannsóknum með breytilegum skammti var breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi á AISRS (Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale) heildarskori við endapunkt tölfræðilega marktæk (rannsókn 1:  $p = 0,012$ ; rannsókn 2:  $p < 0,001$ ) fyrir lokameðferðarskammt Concerta samanborið við lyfleysu (rannsókn 1: -10,6 fyrir Concerta á móti -6,8 fyrir lyfleysu; rannsókn 2: -16,9 fyrir Concerta á móti -12,0 fyrir lyfleysu). Í þriðju rannsókninni með breytilegum skammti (rannsókn 3) var sýnt fram á klínískt marktækt betri stjórn á einkennum ( $p < 0,0001$ ) samanborið við

lyfleysu, sem mældist sem lækkun á CAARS heildarskori. Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi til síðustu heimsóknar (vika 8) á heildarskori ADHD einkenna í CAARS-O:SV var -10,9 hjá Concerta hópnum og -6,9 hjá lyfleysuhópnum (byggt á þýði samkvæmt meðferðaráætlun).

Í rannsókn 2 með breytilegum skammti var umfang framfara á AISRS heildarskori tölfraðilega marktækt meira hjá Concerta hópnum en hjá lyfleysuhópnum ( $p=0,0037$ ). Munur á meðaltali minnstu fervika (95% CI) miðað við lyfleysu var -5,3 (-8,9; -1,7). Í rannsókn 3 með breytilegum skammti var umfang framfara á CAARS-O:SV skori tölfraðilega marktækt meira hjá Concerta hópnum en hjá lyfleysuhópnum ( $p=0,0063$ ). Munur á meðaltali minnstu fervika (95% CI) miðað við lyfleysu var -3,9 (-6,6; -1,1).

Fullorðnir sem voru meðhöndlaðir með Concerta í fjórum langtíma, opnum rannsóknum í 6 til 12 mánuði sýndu framfarir með tilliti til allra verkunarendapunkta sem voru metnir, sem bendir til stöðugar verkunar hvað varðar minnkandi ADHD einkenni. Í einni opinni rannsókn utan sjúkrahúss (community setting) á meðferð með Concerta í allt að 9 mánuði var sýnt fram á framfarir frá upphafsgildum á meðalheildarmati á verkunarskori frá bæði sjúklingi og rannsakanda. Í annarri rannsókn þar sem fullorðnir með ADHD fengu Concerta í allt að 1 ár með lokaskammt að meðaltali 67,4 mg/dag var sýnt fram á klínískt mikilvægar framfarir frá upphafi á AISRS heildarskori með meðalbreytingu -18,7 í síðustu heimsókninni. Í þriðju langtíma rannsókninni sem stóð yfir í 48 vikur þar sem fullorðnir með ADHD fengu Concerta með lokaskammt að meðaltali 46,6 mg/dag var sýnt fram á breytingu frá upphafi á meðal DSM-IV heildarskori ADHD einkenna í CAARS um -17,2 við endapunkt. Í fjórðu rannsókninni var Concerta metið í 52 vikna opinni rannsókn hjá þátttakendum sem höfðu áður lokið skammtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu og skammtíma opinni framhaldsrannsókn. Fullorðnir með ADHD fengu Concerta með lokaskammt að meðaltali 53,8 mg/dag og var sýnt fram á stöðuga verkun hvað varðar minnkandi ADHD einkenni. Allan opna fasann sáust framfarir með tilliti til CAARS skors metið af rannsakanda og það var minna við endapunkt (meðallækkun um 1,9 frá upphafsgildi).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Metýlfenidat frásogast greiðlega. Eftir inntöku Concerta hjá fullorðnum leysist yfirhúð lyfsins upp og upphafleg hámarksþéttni virks efnis næst á 1 til 2 klst. Það metýlfenidat sem er í tveimur innri lögum lyfsins losnar smám saman á næstu klukkustundunum. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 6 til 8 klst. en eftir það lækkar plasmagildi metýlfenidats smám saman. Þegar Concerta er tekið einu sinni á dag minnka sveiflur milli hámarks- og lágmarksþéttni sem sjást við notkun metýlfenidats án forðaverkunar þrisvar sinnum á sólarhring. Frásogað magn úr Concerta einu sinni á dag er yfirleitt sambærilegt við venjuleg lyfjaform án forðaverkunar.

Eftir að Concerta 18 mg var gefið 36 fullorðnum einu sinni á dag, voru lyfjahvarfagildi að meðaltali sem hér segir:  $C_{\max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{\max}$   $6,8 \pm 1,8$  (klst.),  $AUC_{\infty}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng·klst./ml) og  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (klst.).

Ekki varð vart neinna breytinga á lyfjahvörfum Concerta eftir stakan skammt og endurtekna skammta einu sinni á dag, sem bendir til þess að engin marktæk uppsöfnun virks efnis eigi sér stað. Gildi AUC og  $t_{1/2}$  eftir endurtekna skammta einu sinni á dag eru svipuð því sem sést eftir fyrsta skammt af Concerta 18 mg.

Eftir gjöf stakra Concerta skammta sem námu 18 til 72 mg/dag handa fullorðnum voru gildi  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  fyrir metýlfenidat í réttu hlutfalli við skammt.

### Dreifing

Plasmaþéttni metýlfenidats hjá fullorðnum minnkar í tveimur veldisföllum eftir inntöku. Helmingunartími metýlfenidats hjá fullorðnum, eftir að Concerta hafði verið gefið með inntöku, var um 3,5 klst.

Hlutfall próteinbindingar metýlfenidats og umbrotsefna þess er um 15%. Dreifingarrúmmál metýlfenidats er um 13 lítrar/kg.

### Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar metýlfenidat aðallega með estersviptingu í alfa-fenýl-piperidinediksýru (PPA, um 50 falt gildi lyfsins á óumbreyttu formi) sem hefur litla eða enga lyfjafræðilega verkun. Hjá fullorðnum eru umbrot Concerta, sem gefið er einu sinni á dag, metin samkvæmt umbrotum í PPA, svipuð og þegar metýlfenidat er gefið þrisvar sinnum á dag. Umbrot staks skammts og endurtekinnna skammta af Concerta einu sinni á dag eru svipuð.

### Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs metýlfenidats hjá fullorðnum eftir gjöf Concerta var u.þ.b. 3,5 klst. Eftir inntöku skildust um 90% af skammtinum út í þvagi og 1 til 3% í hægðum, sem umbrotsefni innan 48 til 96 klst. Lítið magn af óbreyttu metýlfenidati endurheimtist í þvagi (minna en 1%). Aðalumbrotsefni í þvagi er alfa-fenýl-piperidinediksýra (60-90%).

Eftir að geislamerkt metýlfenidat var gefið mönnum með inntöku, endurheimtust um 90% af geisla-virkninni í þvagi. Helsta umbrotsefni í þvagi var PPA, sem svaraði til um 80% af skammtinum.

### Áhrif fæðu

Hjá sjúklingum var enginn munur á lyfjahvörfum og lyfhkrifum Concerta hvort sem það var gefið eftir fituríkan morgunverð eða á fastandi maga.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Kyn*

Hjá heilbrigðum, fullorðnum voru meðaltalsgildi  $AUC_{inf}$  fyrir Concerta, að teknu tilliti til skammta, 36,7 ng·klst./ml fyrir karla og 37,1 ng·klst./ml fyrir konur og varð ekki vart við neinn mun á þessum tveimur hópum.

#### *Kynstofn*

Hjá heilbrigðum, fullorðnum sem fengu Concerta, var enginn munur  $AUC_{inf}$ , að teknu tilliti til skammta, óháð þjóðerni, en þó má vera að úrtakið hafi verið of lítið til þess að greina breytingar á lyfjahvörfum eftir þjóðerni.

#### *Aldur*

Lyfjahvörf Concerta hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 6 ára. Hjá börnum á aldrinum 7-12 ára voru lyfjahvörf Concerta eftir 18, 36 og 54 mg (meðaltalsgildi  $\pm$  SD):  $C_{max}$  6,0  $\pm$  1,3, 11,3  $\pm$  2,6 og 15,0  $\pm$  3,8 ng/ml, tilgreint í sömu röð,  $T_{max}$  9,4  $\pm$  0,02, 8,1  $\pm$  1,1 og 9,1  $\pm$  2,5 klst., tilgreint í sömu röð,  $AUC_{0-11,5}$  50,4  $\pm$  7,8, 87,7  $\pm$  18,2 og 121,5  $\pm$  37,3 ng·klst./ml tilgreint í sömu röð.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin reynsla er af notkun Concerta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Eftir að geislamerkt metýlfenidat var gefið mönnum með inntöku, umbrotnaði það í miklum mæli og um 80% geislavirkinnar skildust út í þvagi sem PPA. Vegna þess að úthreinsun um nýru er ekki mikilvæg úthreinsunarleið metýlfenidats, er ekki gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi mikil áhrif á lyfjahvörf Concerta.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engin reynsla er af notkun Concerta handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og músum sem stóð allt æviskeið þeirra kom aukinn fjöldi lifraræxla í ljós hjá karlmúsum eingöngu. Ekki er vitað hvaða þýðingu þessar niðurstöður hafa hjá mönnum.

Metýlfenidat hafði hvorki áhrif á æxlun né frjósemi við lítilsháttar margfaldaða venjulega skammta.

#### Meðganga – þroski fósturvísis/fósturs

Metýlfenidat er ekki talið hafa vanskapandi áhrif hjá rottum og kaninum. Eituráhrif á fóstur (þ.e. heildarmissir í goti) og eituráhrif á móður komu í ljós hjá rottum við skammta sem höfðu eituráhrif á móður.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Bútýlhýdroxýtólúen (E321)  
Sellulósaacetat  
Hýprómellósi (E464)  
Óþynnt fosfórsýra  
Poloxamer 188  
Pólýetýlenoxíð 200K og 7000K  
Povidon K29-32  
Natríumklóríð  
Sterinsýra  
Succinsýra  
Svart járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172) (aðeins í 27 mg og 54 mg töflunum)

#### Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)  
Mjólkursykureinhýdrat  
Títantvíoxíð (E171)  
Triacetin  
Gult járnnoxíð (E172) (aðeins í 18 mg og 54 mg töflunum)  
Rautt járnnoxíð (E172) (aðeins í 54 mg töflunum)  
Svart járnnoxíð (E172) (aðeins í 27 mg töflunum)  
Sterinsýra (aðeins í 18 mg töflunum)

#### Glær húð

Karnaubavax  
Hýprómellósi (E464)  
Macrogol 400

#### Merkiblek

Svart járnnoxíð (E172)  
Hýprómellósi (E464)  
Própýlenglýkól

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

18 mg, 36 mg og 54 mg:  
3 ár.

27 mg:  
2 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

18 mg, 36 mg og 54 mg:  
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

27 mg:  
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með barnaöryggislokun úr pólýprópýleni, með einum eða tveimur silica-gel þurrkefnispökum.

Pakkningastærðir: 28 eða 30 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-169 04 Solna  
Svíþjóð

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Concerta 18 mg: IS/1/02/032/01  
Concerta 27 mg: IS/1/08/032/01  
Concerta 36 mg: IS/1/02/032/02  
Concerta 54 mg: IS/1/02/032/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

18 mg, 36 mg og 54 mg:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2002.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. október 2012.

27 mg:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 2008.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. október 2012.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

9. september 2025.