

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Metylfenidat Actavis 18 mg forðatöflur
Metylfenidat Actavis 27 mg forðatöflur
Metylfenidat Actavis 36 mg forðatöflur
Metylfenidat Actavis 54 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 18 mg af metýlfenidathýdróklóríði sem jafngildir 15,6 mg af metýlfenidati.
Hver forðatafla inniheldur 27 mg af metýlfenidathýdróklóríði sem jafngildir 23,3 mg af metýlfenidati.
Hver forðatafla inniheldur 36 mg af metýlfenidathýdróklóríði sem jafngildir 31,1 mg af metýlfenidati.
Hver forðatafla inniheldur 54 mg af metýlfenidathýdróklóríði sem jafngildir 46,7 mg af metýlfenidati.

Hjálparefni með þekkta verkun
Inniheldur 183,8 mg af laktósa (sem einhýdrat).
Hjálparefni með þekkta verkun
Inniheldur 184,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).
Hjálparefni með þekkta verkun
Inniheldur 178,1 mg af laktósa (sem einhýdrat).
Hjálparefni með þekkta verkun
Inniheldur 165,3 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

18 mg tafla: Hylkislaga, tvíkúpt, gul tafla, 6,6 mm x 11,9 mm, með „2392“ prentað á aðra hliðina með svörtu bleki.
27 mg tafla: Hylkislaga, tvíkúpt, grá tafla, 6,7 mm x 12,0 mm, með „2393“ prentað á aðra hliðina með svörtu bleki.
36 mg tafla: Hylkislaga, tvíkúpt, hvít tafla, 6,7 mm x 12,0 mm, með „2394“ prentað á aðra hliðina með svörtu bleki.
54 mg tafla: Hylkislaga, tvíkúpt, rauðbrún tafla, 6,8 mm x 12,0 mm, með „2395“ prentað á aðra hliðina með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Athyglisbrestur með ofvirkni (ADHD)

Metylfenidat Actavis er ætlað til notkunar sem þáttur í víðfeðmri meðferð við athyglisbresti með ofvirkni (attention-deficit hyperactivity disorder [ADHD]) hjá börnum 6 ára og eldri og fullorðnum þegar stuðningsúræði 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 nógildandi DSM skilmerkjum eða ICD leiðbeiningum og til grundvallar skal liggja heildarsjúkrasaga 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, fræðslu- og félagsleg úrræði.

Yfirleitt felur víðfeðm meðferðaráætlun í sér sálfræðileg úrræði, fræðslu- 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 fræðslu 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, taugabroska 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 unglingageðlæknir eða geðlæknir skal hefja og fylgja eftir meðferð.

Skimun fyrir meðferð

Hjá fullorðnum sem ekki hafa fengið Metylfenidat Actavis áður, og ef það er samkvæmt venju í hverju landi, skal leita til hjartalækis 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 samhlíða, fyrri og núverandi samfarandi læknisfræðilegar og sálfræðilegar raskanir eða einkenni, fjölskyldusögu um skyndilegt hjartaáfall/óútskýrt dauðsfall, og nákvæma skráningu á hæð og þyngd fyrir meðferð á vaxtarlínurit (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 á að minnsta kosti 6 mánaða fresti;
- Hæð, þyngd og matarlyst hjá börnum skulu skráð á að minnsta kosti 6 mánaða fresti á vaxtarlínuriti;
- Skrá skal þyngd hjá fullorðum reglulega;
- Í hvert sinn sem skammtur er aðlagður, síðan á að minnsta kosti 6 mánaða fresti og í hverri læknisheimsókn, 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.

Fyrir skammta sem ekki er hægt/þægilegt að ná með þessu lyfi er hægt að fá aðra styrkleika og önnur lyf.

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

Börn

Hámarkssólarhringsskammtur af Metýlfenidat Actavis er 54 mg.

Fullorðnir

Hámarkssólarhringsskammtur af Metýlfenidat Actavis er 72 mg.

Skammtar

Börn/fullorðnir sem ekki hafa fengið metýlfenidat áður: Metýlfenidat Actavis er ekki ætlað öllum börnum/fullorðnum með ADHD heilkenni. Minni skammtar af stuttverkandi metýlfenidatlyfjum geta verið taldir nægjanlegir til að meðhöndla börn/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 Metýlfenidat Actavis handa börnum/fullorðnum sem ekki taka metýlfenidat eða sjúklingum sem eru á örvandi lyfjum, öðrum en metýlfenidati, er 18 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar sem nú þegar nota metýlfenidat:

Ráðlagður skammtur af Metýlfenidat Actavis handa sjúklingum sem taka metýlfenidat þrisvar sinnum á dag í 15-60 mg skömmtum á dag er tilgreindur í töflu 1. Skammtaráðleggingar byggjast á núgildandi skömmtun og klínísku mati.

TAFLA 1

Ráðlögð skammtabreyting af öðrum meðferðum með metýlfenidathýdróklóríði yfir á Metylfenidat Actavis, þegar við á

Fyrri dagsskammtur af metýlfenidathýdróklóríði	Ráðlagður skammtur Metylfenidat Actavis
5 mg þrisvar sinnum á dag	18 mg einu sinni á dag
10 mg þrisvar sinnum á dag	36 mg einu sinni á dag
15 mg þrisvar sinnum á dag	54 mg einu sinni á dag
20 mg þrisvar sinnum á dag	72 mg einu sinni á dag

Hætta skal notkun lyfsins ef bati kemur ekki fram á eins mánaðar tímabili eftir viðeigandi skammtaaðlögun.

Langtímanotkun (meira en 12 mánuðir)

Öryggi og verkun langtímanotkunar metýlfenidats hafa ekki verið metin kerfisbundið í samanburðar-rannsóknnum. Metýlfenidatmeðferð á ekki og þarf ekki að vera til frambúðar. Venjulega er hægt að hætta meðferð með metýlfenidati 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 langtímaávinning sem viðkomandi sjúklingur hefur af lyfinu, með 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 skammtaaðlögun í einn mánuð. Ef mótsagnarkennd (paradoxical) versnun einkenna eða aðrar alvarlegar aukaverkanir koma fram skal minnka skammta eða hætta lyfjagjöf.

Aldraðir

Ekki á að nota metýlfenidat hjá öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi. Metýlfenidat hefur ekki verið rannsakað við ADHD hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert lifrar-eða nýrnastarfsemi

Metýlfenidat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Börn yngri en 6 ára

Ekki á að nota metýlfenidat hjá börnum yngri en 6 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Metylfenidat Actavis er tekið einu sinni á dag að morgni.

Metylfenidat Actavis má gefa með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

Metylfenidat Actavis skal gleypa í heilu lagi með vökva og ekki má tyggja töfluna, brjóta, skipta eða mylja hana (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Gláka.
- Krómfiklaæxli.
- Samhliðameðferð 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 eða skjaldvakaeitrun.
- Greining eða saga um alvarlegt þunglyndi, lystarstol/átraskanir, sjálfsvígstillhneigingu, einkenni geðveilu, alvarlega skapsbresti, oflæti, geðklofa, siðblindu/jaðarpersónuröskun.
- Greining eða saga um alvarlega og lotubundna geðhvarfasýki af tegund I (sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á).
- Áður greindir hjarta- og æðasjúkdómar, þar með talið verulegur háþrýstingur, hjartabilun, teppusjúkdómur í slagæðum, hjartaöng, meðfæddur hjartasjúkdómur sem hefur marktæk blóðaflfræðileg áhrif, hjartavöðvakvillar, hjartadrep, hjartsláttartruflanir sem geta verið lífshættulegar og jónagangasjúkdómar (truflanir á starfsemi jónaganga).
- Áður greindir sjúkdómar í heilaæðum, slagæðagúlpur í heila, æðasjúkdómar svo sem æðabólgur og heilaslag (stroke).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með metýlfenidati á ekki við hjá öllum sjúklingum með ADHD og ákvörðun um notkun lyfsins skal byggja á ítarlegu mati á því hve alvarleikaog 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.

Langtímanotkun (meira en 12 mánuðir)

Öryggi og verkun metýlfenidats við langtímameðferð hafa ekki verið metin kerfisbundið í samanburðarrannsóknnum. Metýlfenidatmeðferð á ekki og þarf ekki að vera til frambúðar. Hjá börnum og unglingum er venjulega hægt að hætta meðferð 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 hvað varðar hjarta og æðar, vöxt (börn), þyngd, matarlyst, þróun nýrra geðrænna vandamála eða versnun þeirra sem voru til staðar. 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, æsingur, kvíði, þunglyndi, geðrof, oflæti, ranghugmyndir, píringur, 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 langtímaávinning 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. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi. Metýlfenidat 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. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Ástand hjarta og æða

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 sértækar 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 tafarlaust undirgangast hjartarannsóknir hjá sérfræðingi.

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum á metýlfenidati hjá börnum og unglíngum 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 hækkan 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 unglíngum til lengri og skemmri tíma eru ekki þekktar. Ekki er hægt að útiloka möguleikann á fylgikvillum af völdum þeirra einkenna sem sást í klínískum rannsóknum, sérstaklega þegar meðferð hjá börnum/unglíngum er haldið áfram eftir að fullorðinsaldri er náð. **Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga þegar hækkaður blóðþrýstingur eða aukin hjartsláttartíðni getur haft áhrif á sjúklinga með undirliggjandi sjúkdóma.** Sjá kafla 4.3 um frábendingar gegn metýlfenidatmeðferð.

Fylgjast skal vandlega með hjarta og æðakerfi. Skrá á blóðþrýsting og hjartsláttartíðni á línurit við hverja skammtabreytingu og síðan á að minnsta kosti 6 mánaða fresti.

Við endurteknar mælingar á hraðtakti, taktruflunum 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, en 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 börnum eða unglíngum með þekktu 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 skyndidauða og öðrum alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar.

Sjúkdómar í heilæðum

Sjá kafla 4.3 um sjúkdóma í heilæðum sem eru frábendingar gegn metýlfenidatmeðferð. 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 kemur örskjaldan fram sem sérkennileg viðbrögð við útsetningu fyrir metýlfenidati. Fáar vísbandingar eru fyrirliggjandi sem bent gætu til þess að hægt sé að bera kennsl á sjúklinga í meiri áhættu og fyrstu einkenni, sem koma fram sem eru hugsanlega fyrsta vísbanding um undirliggjandi klínískt vandamál. Greining á byrjunarstigi, sem byggð er á sterkum grun, getur gert mögulegt að hætta tafarlaust notkun 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, lömum og skert samhæfing, sjón, tal, málnotkun og minni.

Helftarlömum (cerebral palsy) er ekki frábending gegn notkun metýlfenidats.

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 geðsjúkdóma við hverja skammtabreytingu og síðan á að minnsta kosti 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.

Framkoma nýrra geðrofs- eða oflætiseinkenna

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.

Árásargirni 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 náið eftirlit með sjúklingum sem eru í meðferð með metýlfenidati með tilliti til þess hvort árásarhneigð kemur fram eða versnar, í upphafi meðferðar, við hverja skammtabreytingu og síðan á að minnsta kosti 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn. Læknar skulu meta þörf fyrir breytingar á meðferðaráætlun hjá sjúklingum sem finna fyrir hegðunarbreytingum og hafa í huga að skammtastækkun eða skammtaminnkun getur verið viðeigandi. Íhuga má að gera hlé á meðferð.

Sjálfsvígstillhneiging

Læknirinn skal tafarlaust leggja mat á sjúklinga í sjálfsvígshugleiðingum eða sjúklinga sem sýna sjálfsvígshæðun 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 á að minnsta kosti 6 mánaða fresti eða 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 leiddi 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 á að minnsta kosti 6 mánaða fresti eða í hverri heimsókn.**

Birtingarmyndir 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 blandaðri/oflætislotu hjá slíkum sjúklingum. Áður en sjúklingar sem einnig eru með einkenni þunglyndis hefja meðferð með metýlfenidati skal fara fram nákvæm skimun m.t.t. hættu á geðhvarfasýki; slík skimun 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 á að minnsta kosti 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 enn þekkt og er verið að rannsaka þau.

Fylgjast skal með vexti meðan á meðferð með metýlfenidati stendur. Skrá skal hæð, þyngd og matarlyst á a.m.k. 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.

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.

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 hafa 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 þekktan lyfja- eða áfengisávana vegna hugsanlegrar misnotkunar, rangrar notkunar eða breytinga á notkun.

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

Þegar meðferðarúrræði 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) og 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, vegna þess að 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 og íhuga skal meðferð með lyfjum sem eru ekki örvandi.

Meðferð hætt

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

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

Þreyta

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

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 lengd verkunar.

Lyfjapróf

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

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

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

Áhrif á blóðmynd

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

Lyfjagjöf

Vegna forðahönnunar Metýlfenidat Actavis töflunnar á aðeins að nota hana handa sjúklingum sem geta gleypst töfluna í heilu lagi. Upplýsa á sjúklinga um að gleypa verði Metýlfenidat Actavis í heilu lagi með vökva. Ekki má tryggja töflurnar, skipta þeim eða mylja þær.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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 meðferðarbil.

Metýlfenidat umbrotar ekki í klínískt marktæku magni fyrir tilstilli cýtókróms P450. Ekki er talið að lyf sem virkja eða hamla cýtókróm P450 hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf metýlfenidats. Eins hömluðu d- og l-handhverfur metýlfenidats ekki cýtókrómum 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 kúmarína, krampastillandi lyfja (t.d. fenóbarbitóls, fenýtóíns, primidons) og sumra þunglyndislyfja (þríhringlaga og sértækra serótónínendurupptökuhempla). Nauðsynlegt getur verið að breyta skammti þessara lyfja sem eru notuð fyrir og fylgjast með plasmabéttni (eða hvað varðar kúmarín, 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 (yfirstandandi 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 miðtaugarkerfið, þar á meðal aukaverkanir metýlfenidats. 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 réttlætánleg, 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. klónidíni)

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ. á m. skyndidauða, við samhliðanotkun metýlfenidats og clonidins. Langtímaöryggi við notkun metýlfenidats samhliða klónidíni 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 utanfrumugildi 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 geðrofslyfjum 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 hjarta og öndun hjá nýburum, í aukaverkanatilkynningum hefur sérstaklega verið greint frá hraðtakti og andnað hjá fósturum.

Dýrarannsóknir hafa eingöngu sýnt 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 brjóstamjólk. Samkvæmt skýrslum um brjóstamjólkursýni frá fimm mæðrum leiddi þéttni metýlfenidats í brjóstamjólk til skammta fyrir ungbarn sem voru um 0,16% til 0,7% af skömmtum aðlöguðum að þyngd móður og hlutfalls í mjólk á móti plasma móður á bilinu 1,1 og 2,7.

Í einu tilfalli hefur verið greind frá óskilgreindu þyngdartapi hjá ungbarni á meðan það var útsett fyrir lyfinu, sem náði sér og þyngdist aftur eftir að móðirin hætti í meðferð með metýlfenidati. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti.

Meta þarf hvort hætta skuli brjóstagið eða hætta/gera hlé á metýlfenidatmeðferð m.t.t. ávinnings barns af brjóstagiðfinni 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. sjónstillingartuflunum, tvísýni og þokusýni. 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 fyrir aftan sýnir allar aukaverkanir metýlfenidat forðataflna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, unglíngum og fullorðnum og sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað auk þeirra sem greint hefur verið frá við notkun annarra lyfjaforma af metýlfenidathýdróklóríði. Ef munur var á tíðni aukaverkana metýlfenidat forðataflna og hinna metýlfenidatlyfjaformanna, var hæsta tíðni úr báðum gagnagrunnum notuð.

Áætluð tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)

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 [#] , skútabólga [#]				
Blóð og eitlar					Blóðleysi [†] , hvítkornafæð [†] , blóðflagnafæð, blóðflagna- fæðarpurpuri	Blóðfrumna- fæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmis- viðbrögð svo			

			sem ofnæmisbjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð, eyrnabólga, bólur, húðflögnun, ofsakláði, kláði, útbrot og útþot			
Efnaskipti og næring*		Lystarleysi, minnkuð matarlyst [†] , í meðallagi skert þyngdar- og hæðaraukning hjá börnum við langvarandi notkun*				
Geðræn vandamál*	Svefnleysi, taugaveiklun	Tilfinningalegur óstöðugleiki, árásarhneigð*, æsingur*, kvíði* [†] , þunglyndi* [#] , þirringur, óeðlileg hegðun, skapsveiflur, kippir*, erfiðleikar við að festa svefn [#] , skapdeyfð [#] , minnkuð kynhvöt [#] , spenna [#] , tannagnístran [∞] , kvíðakast [#]	Geðrof*, heyrnar-, sjón- og snerti- ofskynjanir*, reiði, sjálfsvígs- hugsanir*, skapbreytingar, eirðarleysi [†] , grátklökkvi, versnun kippa vegna Tourette heilkennis*, munnræpa (logorrhoea), ofurárvekni (hyper-vigilance), svefnvandamál	Oflæti* [†] , vistaþirring, raskanir á kynhvöt, ruglástand [†] , áráttu- og þráhyggjuröskun (þ.m.t. hárrytingarár átta og húðkroppunar áráttu)	Sjálfsvígstilraun (þ.m.t. sjálfsvíg)* [†] , tímabundin depurð*, óeðlilegar hugsanir, sinnuleysi [†]	Rang- hugmyndir* [†] , hugsana- trufanir*, ávanabinding. Misnotkun og ávanabindingu hefur oftari verið lýst við notkun hraðlosandi lyfjaforma
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl, hreyfingar- tregða, hughreyfi- ofvirkni (psychomotor hyperactivity), svefnhöfgi, náladofi [#] , spennu- höfuðverkur [#]	Slæving, skjálfti [†] , svefnhöfgi [#]		Krampar, rykkjabrettu- kenndar hreyfingar (choreo- athetoid movements), tímabundin skerðing á taugastarfsemi vegna minnkaðs blóðflæðis, illkynja sefunar- heilkenni (upplýsingar eru ónákvæmar og í flestum tilvikum fengu	Sjúkdómar í heilaæðum* [†] (þ.m.t. æðabólga, heilablæðingar, heilaæðaáfall, heilaslagæða- bólga, heilateppa), flogakrampar* mígreni [†] , stam

					sjúklingar einnig önnur lyf þannig að þáttur metýlfenidats er óljós).	
Augu		Sjónstillingar-erfiðleikar [#]	Þokusýn [†] , augnþurrkur [#]	Sjón-temprunar-erfiðleikar, sjónskerðing, tvísýni		Ljósopsstæring, hækkaður augnþrýstingur, gláka
Eyru og völdunarhús		Svimi [#]				
Hjarta*		Hjartsláttartruflanir, hraðtaktur, hjartsláttarónot	Brjóstverkur	Hjartaöng	Hjartastopp; hjartadrep	Ofanslegla-hraðtaktur, hægsláttur, aukaslög í sleglum [†] , aukaslög [†]
Æðar*		Háþrýstingur	Hitasteypur [#]		Heilaslagæðabólga og/eða teppa, kuldi á útlimum [†] , Raynauds fyrirbæri	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, verkur í munn og koki	Mæði [†]			<u>Blóðnasir</u>
Meltingarfæri		Verkur ofarlega í kvið, niðurgangur, ógleði [†] , óþægindi í kvið, uppköst, munnþurrkur [†] , meltingartruflanir [#]	Hægðatregða [†]			
Lifur og gall		Aukinn alanín amínó-transferasi [#]	Aukning lifrarsíma		Óeðlileg lifrarstarfsemi m.a. bráð lifrabilun og þ.m.t. lifrardá, aukinn alkalín fosfatasi í blóði, aukið bilirubin í blóði [†]	
Húð og undirhúð		Hárlos, kláði, útbrot, ofsakláði, ofsvitnun [†]	Ofnæmis-þjúgur, bólur, húðflögnun	Dröfnuútbrot, roðapöt	Regnbogaroði, skinnflagningshúðbólga, endurtekin	

					lyfjaútbrot á sama stað	
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir, vöðvastífni [#] , vöðvakrampar [#]	Vöðvaverkir [†] , vöðvakippir		Vöðvakrampar	Kjálkastjarfi [∞]
Nýru og þvaggfæri			Blóð í þvagi, tíð þvagglát			Lausheldni
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir [#]		Brjóstastækkun hjá körlum		Standpína*, aukin stinning getnaðarlíms*, langvarandi stinning getnaðarlíms*.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hiti, vaxtarskerðing hjá börnum við langtímanotkun*, þreyta [†] , þirringur [#] , mikill taugaóstyrkur [#] , þróttleysi [#] , þorsti [#]	Brjóstverkur		Skyndidauði vegna hjartaáfalls*	Óþægindi fyrir brjósti [†] , ofurhiti
Rannsóknaniðurstöður		Breytingar á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni (yfirleitt aukning)*, þyngdartap*	Hjartamurr*,		Fækkun blóðflagna, óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna	

* Sjá kafla 4.4.

Tíðni fengin úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum en ekki upplýsingum úr rannsóknum hjá börnum og unglíngum; getur einnig haft þýðingu hjá börnum og unglíngum.

† 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.

4.9 Ofskömmun

Taka skal tillit til tafinnar losunar metýlfenidats úr lyfjaformum með forðaverkun við meðhöndlun sjúklínga eftir ofskömmun.

Einkenni

Bráð ofskömmun, einkum vegna oförvunar miðtaugakerfis og semjutaugakerfis, getur leitt til uppkasta, æsings, skjálfta, ofviðbragða, vöðvakippa, krampa (sem geta endað í dái), vellíðunarástands, ringls, ofskynjana, óráðs, svitamyndunar, andlitsroða, höfuðverks, ofurhita, hraðtakts, hjartsláttarónota, hjartsláttartruflana, háþrýstings, ljósopsstæringar, slímhimnuþurrks og rákvöðvalýsu.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun 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. Ekki hefur verið sýnt fram á virkni lyfjakola.

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 sem verka á miðtaugakerfið, ATC-flokkur: N06BA04

Verkunarháttur

Metýlfenidat HCl er lyf sem veldur vægri örvun á miðtaugakerfi. Ekki er þekkt hver verkunarmáti lyfsins er við athyglisbresti með ofvirkni (ADHD). Talið er að metýlfenidat hamli endurupptöku noradrenalíns og dópamíns í taugafrumum framan taugamóta og auki losun þessara mónóamína 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 klínísku grundvallarrannsóknunum var lagt mat á metýlfenidat forðatöflur 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 metýlfenidats héldust í 12 klst. frá inntöku, þegar lyfið var tekið einu sinni á dag að morgni.

Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á nokkra skammtíamavirkni við notkun metýlfenidat forðataflna í skömmum á bilinu 18 til 72 mg/sólarhring en ekki hefur verið ófrávíkjanlega sýnt fram á þetta lengur en í 5 vikur. Eitt þúsund fimmhundrað tuttugu og þrjár (1.523) fullorðnir sjúklingar með ADHD á aldrinum 18 til 65 ára voru metnir í fimm tvíblindum samanburðarránsóknum með lyfleysu sem stóðu yfir í 5 til 13 vikur. Metýlfenidat hæglosandi töflur var metið í 2 rannsóknnum með föstum skammti og 3 rannsóknnum með breytilegum skammti og notaður var mælikvarði sem byggir á DSM-IV til að meta alvarleika ADHD einkenna hjá fullorðnum. Í tveimur rannsóknnum 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 af metýlfenidati hæglosandi töflum ($p < 0,05$ fyrir alla skammta) samanborið við lyfleysu, sem mældist sem lækun á CAARS heildarskori. Í seinni rannsókninni með föstum skammti reyndust metýlfenidat hæglosandi töflur 72 mg/dag en ekki metýlfenidat hæglosandi töflur 54 mg/dag vera tölfraðilega marktækt betri en lyfleysa þegar kom að lækun 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 tölfraðilega marktæk (rannsókn 1: $p=0,012$; rannsókn 2: $p<0,001$) fyrir lokameðferðarskammt með metýlfenidat hæglosandi töflum samanborið við lyfleysu (rannsókn 1: -10,6 fyrir metýlfenidat hæglosandi töflur á móti -6,8 fyrir lyfleysu; rannsókn 2: -16,9 fyrir metýlfenidat hæglosandi töflur 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 lækking 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 metýlfenidat hæglosandi töflu 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 metýlfenidat hæglosandi töflu 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 metýlfenidat hæglosandi töflu 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 metýlfenidati hæglosandi töflum 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 metýlfenidati hæglosandi töflum 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 metýlfenidat hæglosandi töflur 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 metýlfenidat hæglosandi töflur 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 18 endapunkt. Í fjórðu rannsókninni voru metýlfenidat hæglosandi töflur metnar í 52 vikna opinni rannsókn hjá þátttakendum sem höfðu áður lokið skammtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu og skammtíma opinni framhaldsrannsókn. Fullorðnir með ADHD fengu metýlfenidat hæglosandi töflur með lokaskammt að meðaltali 53,8 mg/dag og var sýnt fram á stöðuga verkun hvað varðar minnkandi ADHD einkenni. Allan opna fasann sáu 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 metýlfenidat forðataflna hjá fullorðnum leysist húð töflunnar upp og upphafleg hámarksþéttni virks efnis næst á 1 til 2 klst. Það metýlfenidat sem er í kjarna töflunnar losnar smám saman á næstu klukkustundunum. Hámarksþéttni í plasma næst eftir um 6 til 8 klst. en eftir það lækka plasmagildi metýlfenidats smám saman. Þegar metýlfenidat forðatöflur eru teknar einu sinni á dag minnka sveiflur milli hámarks- og lágmarksþéttni sem sjást við notkun metýlfenidats án forðaverkunar þrisvar sinnum á sólarhring. Frásogað magn úr metýlfenidat forðatöflum einu sinni á dag er yfirleitt sambærilegt við venjuleg lyfjaform án forðaverkunar.

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

Ekki varð vart neinna breytinga á lyfjahvörfum metýlfenidat forðataflna 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 18 mg metýlfenidat forðatöflum.

Eftir gjöf stakra skammta af metýlfenidat forðatöflum sem námu 18 til 72 mg/dag handa fullorðnum voru gildi C_{max} og AUC_{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 metýlfenidat forðatöflur höfðu verið gefnar til 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 umgildipéttni lyfsins í óumbreyttu formi) sem hefur litla eða enga lyfjafræðilega verkun. Hjá fullorðnum eru umbrot metýlfenidat forðataflna, sem gefnar voru einu sinni á dag, metin samkvæmt umbrotum í PPA, svipuð og þegar metýlfenidat er gefið þrisvar sinnum á dag. Umbrot staks skammts og endurtekinna skammta af metýlfenidat forðatöflum einu sinni á dag eru svipuð.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs metýlfenidats hjá fullorðnum eftir gjöf metýlfenidat forðataflna 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%). Aðalumbrotsefnið í þvagi er alfa-fenýl-píperidínedíksýra (60-90%).

Eftir að geislamerkt metýlfenidat var gefið mönnum til inntöku, endurheimtust um 90% af geislavirkninni 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 lyfhrifum metýlfenidat forðataflna hvort sem það var gefið eftir fituríkan morgunverð eða á fastandi maga.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Hjá heilbrigðum fullorðnum voru meðaltalsgildi AUC_{inf} fyrir metýlfenidat forðatöflur, 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 metýlfenidat forðatöflur, var enginn munur á 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 metýlfenidat forðataflna hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 6 ára. Hjá börnum á aldrinum 7-12 ára voru lyfjahvörf metýlfenidatforðataflna eftir 18, 36 og 54 mg (meðaltöl ± staðalfrávik): C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 og 15,0 ± 3,8 ng/ml, tilgreint í sömu röð, T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1 og 9,1 ± 2,5 klst., tilgreint í sömu röð og $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2 og 121,5 ± 37,3 ng·klst./ml tilgreint í sömu röð.

Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla er af notkun metýlfenidat forðataflna handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Eftir að geislamerkt metýlfenidat var gefið mönnum til 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 metýlfenidat forðataflna.

Skert lifrarstarfsemi

Engin reynsla er af notkun metýlfenidat forðataflna 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. Eiturverkanir 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

Innihald töflu

Laktósaeynhýdrat

Hýprómellósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Fúmarsýra

Metakrýlsýru-metýlmetakrýlsýru samfjöllida

Þrietýlsítrat

Talkúm

Töfluhúð

18 mg forðatöflur

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið

Makrógól (3350)

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

27 mg forðatöflur

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið
Makrógól (3350)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Svart járnnoxíð (E172)

36 mg forðatöflur

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið
Makrógól (3350)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)

54 mg forðatöflur

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið
Makrógól (3350)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Geymsluþol eftir að glasið er opnað í fyrsta skipti:

18 mg töflur: 3 mánuðir

27 mg töflur: 6 mánuðir

36 mg töflur: 6 mánuðir

54 mg töflur: 6 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE-glas með PP -loki með barnaöryggi, með kísilgelþurrkefni felld inn í lokið.

18 mg töflur: 28, 30 eða 90 forðatöflur.

27 mg töflur: 28, 30 eða 100 forðatöflur.

36 mg töflur: 28, 30 eða 100 forðatöflur.

54 mg töflur: 28, 30 eða 100 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/030/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júlí 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. nóvember 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. febrúar 2026.