

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Methylphenidate Teva 10 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Methylphenidate Teva 20 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Methylphenidate Teva 30 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Methylphenidate Teva 40 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Methylphenidate Teva 60 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða

2. INNIHALDSLÝSING

10 mg

Hvert hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 8,65 mg af metýlfenidati sem samsvarar 10 mg af metýlfenidathýdróklóríði.

20 mg

Hvert hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 17,3 mg af metýlfenidati sem samsvarar 20 mg af metýlfenidathýdróklóríði.

30 mg

Hvert hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 25,95 mg af metýlfenidati sem samsvarar 30 mg af metýlfenidathýdróklóríði.

40 mg

Hvert hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 34,6 mg af metýlfenidati sem samsvarar 40 mg af metýlfenidathýdróklóríði.

60 mg

Hvert hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 51,9 mg af metýlfenidati sem samsvarar 60 mg af metýlfenidathýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki með breyttan losunarhraða, hart

10 mg

Ógegnsætt hart gelatínhylki (stærð 3) með skærgulu loki og hvítum botni, áletrað „10“ með svörtu bleki og fyllt með hvítum til beinhvítum kúlulaga perlum. Lengd hylkis: 15,9 mm.

20 mg

Ógegnsætt hart gelatínhylki (stærð 3) með hvítu loki og hvítum botni, áletrað „20“ með svörtu bleki og fyllt með hvítum til beinhvítum kúlulaga perlum. Lengd hylkis: 15,9 mm.

30 mg

Ógegnsætt hart gelatínhylki (stærð 2) með beinhvítu loki og beinhvítum botni, áletrað „30“ með svörtu bleki og fyllt með hvítum til beinhvítum kúlulaga perlum. Lengd hylkis: 18 mm.

40 mg

Ógegnsætt hart gelatínhylki (stærð 1) með skærgulu loki og skærgulum botni, áletrað með „40“ með svörtu bleki og fyllt með hvítum til beinhvítum kúlulaga perlum. Lengd hylkis: 19,4 mm.

60 mg

Ógegnsætt hart gelatínhylki (stærð 0) með beinhvítu loki og hvítum botni, áletrað „60“ með svörtu bleki og fyllt með hvítum til beinhvítum kúlulaga perlum. Lengd hylkis: 21,7 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ofvirkni með athyglisbresti (ADHD)

Metýlfenidat er ætlað til notkunar sem þáttur í heildstæðri meðferð við ofvirkni með athyglisbresti (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) hjá börnum 6 ára og eldri og hjá fullorðnum þegar stuðningsúrræði ein 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 athugunarefni varðandi greiningu ADHD hjá börnum

Greining skal vera samkvæmt DSM-kerfinu eða leiðbeiningum í ICD og til grundvallar skal liggja öll sjúkrasaga sjúklingsins ásamt mati á sjúklingnum. Ekki má byggja greiningu eingöngu á því að eitt eða fleiri einkenni séu til staðar.

Nákvæm orsök þessa heilkennis er óþekkt og eitt algilt greiningarpróf er ekki til. Fullnægjandi greining krefst læknisfræðilegra og sérhæfðra sálfræðilegra úrræða, menntaúrræða og félagslegra úrræða.

Yfirleitt felur heildstæð 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 þó þarf svo ekki að vera.

Meðferð með metýlfenidati er ekki ætluð öllum börnum með ADHD og ákvörðun um notkun lyfsins skal byggja á ítarlegu mati á alvarleika einkennanna og hve þrálát þau eru m.t.t. aldurs barnsins.

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

Sérstök athugunarefni varðandi greiningu 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 óróa, ópólinmæði og einbeitingarskort. Einkenni á borð við ofvirkni minnka gjarnan með aldrinum, það má hugsanlega rekja til aðlögunar, taugaproska 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. Staðfesting þriðja aðila er æskileg og ekki á að hefja meðferð með Methylphenidate Teva ef ekki er unnt að staðfesta

einkenni ADHD úr barnæsku. 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:

Áður en lyfinu er ávísað þarf að framkvæma mat á grunnástandi hjarta- og æðakerfis sjúklingsins, þ. á m. blóðþrýstingi og hjartslætti. Heildstæð saga á að innihalda skrá yfir lyf sem eru notuð samhliða, fyrri og núverandi líkamleg og geðræn vandamál eða einkenni, fjölskyldusögu um skyndilegan hjartadauða/óútskýrðan dauða og nákvæma skráningu á hæð (aðeins hjá börnum) og þyngd fyrir meðferð á vaxtarlínuriti (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Stöðugt eftirlit

Stöðugt skal fylgjast með vexti (hjá börnum/unglingum), þyngd (hjá fullorðnum), geðrænu ástandi og ástandi hjarta- og æðakerfis (sjá kafla 4.4).

- Blóðþrýsting og hjartslátt skal skrá á línurit (centile chart) við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á 6 mánaða fresti;
- skrá skal hæð (hjá börnum), þyngd og matarlyst að minnsta kosti á 6 mánaða fresti á vaxtarlínuriti;
- í hvert sinn sem skammtabreytingar eru gerðar og að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn skal fylgjast með þróun nýrra geðrænna vandamála eða versnun þeirra sem voru til staðar fyrir meðferð.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til hættu á breyttri notkun, misnotkun og rangri notkun á metýlfenidati.

Skammtar

Hinir sértæku lyfjaeiginleikar Methylphenydate Teva líkja eftir lyfjagjöf metýlfenidat-lyfjasamsetningar með hraða losun sem gefin er tvisvar sinnum á sólarhring. Um það bil 50% af heildarmagni virka innihaldsefnisins er á lyfjaformi með hraða losun, en þau 50% sem eftir standa eru losuð eftir um það bil 4 klukkustundir.

Skammtaaðlögun

Í upphafi meðferðar með metýlfenidati er nauðsynlegt að framkvæma nákvæma skammtaaðlögun. Hefja skal skammtaaðlögun með minnsta mögulega skammti. Ef einkenni hafa ekki lagast eftir að skammtur hefur verið fínstilltur yfir eins mánaðar tímabil á að stöðva notkun lyfsins.

Ef einkenni versna eða aðrar aukaverkanir koma fram á að minnka skammtinn, ef nauðsyn krefur á að stöðva notkun lyfsins.

Notast skal við þá meðferðaráætlun sem nær fram fullnægjandi stjórn á einkennum með lágsta heildardagskammtinum.

Ekki á að taka langverkandi metýlfenidat of seint að morgni því það getur valdið svefntruflunum.

Við meðferð ofvirkniraskana/ADHD á að velja tímasetningu á inntöku metýlfenidats með hliðsjón af því að áhrifin komi fram á þeim tíma sem mestu vandamál í skóla (hjá börnum) og félagsleg vandamál eiga sér stað, sem og hegðunarvandamál sjúklingsins.

Verið getur að hægt sé að nálgast lyfið í öðrum styrkleikum sem og öðrum lyfjaformum sem innihalda metýlfenidat.

Börn (6 ára og eldri)

Methylphenidate Teva er tekið einu sinni á dag, að morgni. Ráðlagður upphafsskammtur er 20 mg. Ef lækni metur það sem svo að rétt sé að byrja með minni skammt getur sjúklingur hafið meðferð með 10 mg, að öðrum kosti er ráðlagt að byrja meðferð með 10 mg af hefðbundnu stuttverkandi metýlfenidati og auka skammtinn smám saman eins og ráðlagt er fyrir þetta lyfjaform. Hámarksskammtur metýlfenidats á sólarhring er 60 mg.

Ef áhrif lyfsins dvína of snemma dags eða kvölds geta hegðunartruflanir komið fram á ný og/eða viðkomandi getur átt erfitt með að festa svefn. Lítil skammtur af metýlfenidati með hraða losun síðdegis getur hjálpað til við að leysa þetta vandamál.

Í slíkum tilvikum á að hafa í huga að hugsanlega er hægt að ná fullnægjandi stjórnun á einkennum með því að gefa metýlfenidat með hraða losun tvisvar sinnum á dag.

Vega á og meta kosti og galla þess að nota lítinn skammt af metýlfenidati með hraða losun að kvöldi annars vegar og vandamál með að festa svefn hins vegar.

Ekki á að halda meðferð með langverkandi metýlfenidati áfram ef þörf er á viðbótarskammti af metýlfenidati með hraða losun síðdegis eða snemma kvölds nema vitað sé að þörf hafi verið á sama viðbótarskammti þegar notuð var hefðbundin skammtaáætlun af lyfi með hraða losun á sambærilegum tímum að morgni/um hádegi.

Fullorðnir

Methylphenidate Teva er tekið einu sinni á dag, yfirleitt að morgni. Aðlaga má tíma lyfjainntöku með hliðsjón af einstaklingsbundnum þörfum sjúklingsins en ekki á að taka lyfið of seint að morgni til að koma í veg fyrir svefntruflanir. Stilla skal skammtinn einstaklingsbundið. Notast skal við þá meðferðaráætlun sem nær fram fullnægjandi stjórn á einkennum með lægsta heildardagskammtinum. Þegar um er að ræða meðferð við ADHD hjá fullorðnum á eingöngu að nota lyfjaform metýlfenidats með breyttan losunarhraða. Ekki á að gefa stærri sólarhringskammta en 80 mg.

Sjúklingar sem ekki hafa tekið metýlfenidat áður (sjá kafla 5.1)

Ráðlagður upphafsskammtur af Methylphenidate Teva handa sjúklingum sem ekki eru þegar að taka metýlfenidat er 20 mg einu sinni á sólarhring. Aðlaga má skammta Methylphenidate Teva vikulega í 20 mg skrefum hjá fullorðnum. Ef gefa þarf lægri skammta eða auka skammtinn í smærri skrefum eru til aðrir styrkleikar af Methylphenidate Teva eða öðrum lyfjum sem innihalda metýlfenidat.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með metýlfenidati á barnsaldri - aðlögun á fullorðinsárum

Halda má meðferð áfram með sama dagskammti. Ef sjúklingur var meðhöndlaður áður með lyfjaformi með hraða losun á að breyta yfir í viðeigandi ráðlagðan skammt af Methylphenidate Teva (sjá hér að neðan, „Að breyta yfir í Methylphenidate Teva“).

Reglubundið mat á meðhöndlun ADHD

Stöðva á gjöf Methylphenidate Teva reglulega til að meta ástand sjúklingsins. Bati getur haldist þótt notkun lyfsins sé hætt annaðhvort tímabundið eða til frambúðar. Hefja má meðferð á ný eins og við á til að stjórna einkennum ADHD.

Meðferð með lyfjum á ekki og þarf ekki að vera ótímabundin. Þegar lyfið er notað hjá börnum með ADHD er oftast hægt að hætta meðferð við kynþroskaaldur eða eftir kynþroska.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Methylphenidate Teva er ekki ætlað öldruðum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum eldri en 60 ára með ADHD.

Skert lifrarstarfsemi

Methylphenidate Teva hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá þessum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Methylphenidate Teva hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá þessum sjúklingum.

Börn yngri en 6 ára

Methylphenidate Teva er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Að breyta yfir í Methylphenidate Teva

Með Methylphenidate Teva, gefið einu sinni á sólarhring, næst sambærileg heildarútsetning (AUC) metýlfenidats og við sama heildarskammt metýlfenidats með hraða losun sem gefið er tvisvar sinnum á sólarhring.

Ráðlagður skammtur Methylphenidate Teva á að vera jafn heildardagskammti lyfjaforms með hraða losun, þó skal ekki fara yfir 60 mg heildarskammt hjá börnum og 80 mg heildarskammt hjá fullorðnum.

Ráðlagður skammtur Methylphenidate Teva hjá sjúklingum sem eru að breyta yfir í Methylphenidate Teva úr lyfjaformi með hraða losun eða breyttum losunarhraða er sem hér segir:

Tafla 1

Fyrri skammtur metýlfenidats		Ráðlagður skammtur
HL*	BL*	
5 mg metýlfenidat tvisvar sinnum á sólarhring	10 mg metýlfenidat með breyttan losunarhraða	10 mg á sólarhring
10 mg metýlfenidat tvisvar sinnum á sólarhring	20 mg metýlfenidat með breyttan losunarhraða	20 mg á sólarhring
15 mg metýlfenidat tvisvar sinnum á sólarhring	30 mg metýlfenidat með breyttan losunarhraða	30 mg á sólarhring
20 mg metýlfenidat tvisvar sinnum á sólarhring	40 mg metýlfenidat með breyttan losunarhraða	40 mg á sólarhring
30 mg metýlfenidat tvisvar sinnum á sólarhring	60 mg metýlfenidat með breyttan losunarhraða	60 mg á sólarhring

* HL: hröð losun, BL: breyttur losunarhraði

Við meðhöndlun ADHD hjá börnum er hámarksskammtur metýlfenidats á sólarhring 60 mg, og við meðhöndlun ADHD hjá fullorðnum er hámarksskammturinn 80 mg.

Þegar um er að ræða aðrar skammtaáætlanir fyrir metýlfenidat á að beita klínískri dómgreind þegar upphafsskammtur er valinn. Aðlaga má skammt Methylphenidate Teva vikulega í 10 mg skrefum við meðhöndlun ADHD hjá börnum.

Langtímanotkun (lengur en í 12 mánuði)

Öryggi og verkun langtímanotkunar metýlfenidats hjá börnum og unglíngum hafa ekki verið metin kerfisbundið í samanburðarrannsóknum. Öryggi langtímanotkunar metýlfenidats hjá fullorðnum hefur ekki verið metin kerfisbundið í klínískum samanburðarrannsóknum. Meðferð með metýlfenidati á ekki og þarf ekki að vera ótímabundin. Venjulega er meðferð með metýlfenidati hjá börnum og unglíngum með ADHD hætt við eða eftir kynþroska.

Læknir sem ákveður að nota metýlfenidat til lengri tíma (lengur en í 12 mánuði) fyrir sjúklinga með ADHD skal reglulega endurmeta þann langtímaávinning sem viðkomandi sjúklingur hefur af lyfinu, með reynslutímabilum án lyfsins, til að meta hvernig sjúklingnum gengur án lyfjameðferðar. Mælt er með því að hlé sé tekið á notkun metýlfenidats að minnsta kosti einu sinni á ári til að meta ástand sjúklingsins (þegar um börn er að ræða er gott að miða við skólaleyfi). Bati getur haldist þótt notkun lyfsins sé hætt annaðhvort tímabundið eða til frambúðar.

Skammtar minnkaðir og gjöf hætt

Stöðva skal meðferð ef einkenni lagast ekki eftir viðeigandi skammtaaðlögun í einn mánuð. Ef þverstæðukennd versnun (paradoxical aggravation) einkenna eða aðrar alvarlegar aukaverkanir koma fram skal minnka skammtinn eða hætta lyfjagjöf.

Fullorðnir

Hjá fullorðnum með ADHD er einungis veitt leyfi fyrir notkun lyfjaforms með breyttan losunarhraða. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun annarra lyfjaforma hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Methylphenidate Teva er til inntöku.

Gefa má Methylphenidate Teva hylki með breyttan losunarhraða með eða án matar. Gleypa má hylkin heil, einnig má strá innihaldi hylkjanna yfir lítið magn af mat.

Ekki má mylja eða tyggja Methylphenidate Teva hylki með breyttan losunarhraða né heldur að skipta innihaldi þeirra í hluta.

Lyfið gefið með því að strá innihaldi hylkja saman við mat

Til að auðvelda inntöku má opna hylki með breyttan losunarhraða varlega og strá perlunum yfir mjúka matvöru (t.d. eplamauk). Matvaran á ekki að vera volg eða heit því það getur haft áhrif á eiginleikana sem stjórna breyttum losunarhraða lyfsins. Borða skal alla blöndu lyfsins og matvörunnar samstundis. Ekki skal geyma blöndu lyfsins og matvörunnar til að nota síðar. Ekki má tyggja eða mylja perlurnar sem dreift hefur verið yfir matvöru (t.d. eplamauk).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Gláka.
- Krómfíklaæxli.
- 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).
- Skjaldkirtilsofstarfsemi eða skjaldvakaeitrun.
- Greining eða saga um alvarlegt þunglyndi, lystarstol/átraskanir, sjálfsvígstilhneigingar, geðrofseinkenni, alvarlegar lyndistruflanir, oflæti, geðklofa eða siðblindu/jaðarpersónuleikaröskun.
- 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, slagæðastífla, 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 heilaeðum, slagæðargúlpur í heila og æðasjúkdómar svo sem æðabólgur og heilaslag.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með metýlfenidati er ekki ætluð öllum sjúklingum með ADHD og ákvörðun um notkun lyfsins skal byggja á ítarlegu mati á alvarleika einkennanna og hve þrálát þau eru (hjá börnum skal hafa hliðsjón af aldri barnsins).

Langtímanotkun (lengur en í 12 mánuði)

Öryggi og verkun langtímanotkunar metýlfenidats hjá börnum og unglíngum hafa ekki verið metin kerfisbundið í samanburðarrannsóknum. Öryggi langtímanotkunar metýlfenidats hjá fullorðnum hafur ekki verið metið kerfisbundið í klínískum samanburðarrannsóknum. Meðferð með metýlfenidati á ekki og þarf ekki að vera ótímabundin. Venjulega er meðferð með metýlfenidati hjá börnum og unglíngum með ADHD hætt við eða eftir kynþroska. Fylgjast skal stöðugt og vandlega með sjúklingum í langtímameðferð (þ.e. lengri en í 12 mánuði) samkvæmt leiðbeiningunum í köflum 4.2 og 4.4 hvað varðar hjarta og æðar, vöxt (hjá börnum), 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, píringur, skortur á frumkvæði, hlédrægni og mikið þrálæti.

Læknir sem ákveður að nota metýlfenidat til lengri tíma (lengur en í 12 mánuði) fyrir sjúklinga með ADHD skal reglulega endurmeta þann langtímaávinning sem viðkomandi sjúklingur hefur af lyfinu, með reynslutímabilum án lyfsins, til að meta hvernig sjúklingnum gengur án lyfjameðferðar. Mælt er með því að hlé sé tekið á notkun metýlfenidats að minnsta kosti einu sinni á ári til að meta ástand sjúklingsins (þegar um börn er að ræða er gott að miða við skólaleyfi). Bati getur haldist þótt notkun lyfsins sé hætt annaðhvort tímabundið eða til frambúðar.

Notkun hjá öldruðum

Ekki má nota Methylphenidate Teva hjá öldruðum sjúklingum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Methylphenidate Teva hjá sjúklingum eldri en 60 ára með ADHD.

Notkun hjá börnum yngri en 6 ára

Methylphenidate Teva er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun metýlfenidats hjá þessum aldurshópi.

Hjarta og æðar

Hjá sjúklingum þar sem meðferð með örvandi lyfjum er íhuguð skal skoða vandlega sjúkrasögu þeirra (þ.m.t. mat á fjölskyldusögu um skyndilegan hjartadauða, óútskýrðan dauða eða illkynja hjartsláttartruflanir) og skal sjúklingur gangast undir nákvæma læknisskoðun til að meta hvort til staðar séu hjartasjúkdómar og ef fyrstu niðurstöður benda til slíkrar sögu eða sjúkdóma skal gera frekari sérhæfðar rannsóknir á hjartastarfsemi. Þegar einkenni eins og hjartsláttarónot, áreynslubrjóstverkur, óútskýrð yfirlíð, 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 að algengt getur verið að hjá sjúklingum sem nota metýlfenidat hækki slagbilsþrýstingur og þanbilsþrýstingur um meira en 10 mmHg miðað við samanburðarhópa. Breytingar á slagsbils- og þanbilsþrýstingi sáust einnig í gögnum úr klínískum rannsóknum á fullorðnum sjúklingum með ADHD. Þessar breytingar voru þó litlar í samanburði við það sem sást hjá börnum og unglíngum (um það bil 2-3 mmHg miðað við samanburðarhópa). Klínískar afleiðingar þessara einkenna á hjarta- og æðakerfi hjá börnum og unglíngum til lengri og skemmri tíma eru ekki þekktar, en ekki er hægt að útiloka möguleikann á klínískum fylgikvillum af völdum þeirra einkenna sem sáust í klínískum rannsóknum. **Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga þegar hækkaður blóðþrýstingur eða aukinn hjartsláttur getur haft áhrif á undirliggjandi sjúkdóma.** Sjá kafla 4.3 varðandi sjúkdóma sem eru fráþendingar fyrir meðferð með metýlfenidati. Sjá einnig kafla 5.1 undir undirfyrirsögninni „ADHD hjá fullorðnum“.

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

Ekki má nota metýlfenidat ef sjúklingur er með tiltekna hjarta- og æðasjúkdóma **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 barna í tengslum við notkun venjulegra skammta fyrir börn af lyfjum sem hafa örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Sum barnanna höfðu formgerðargalla í hjarta eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma. Þrátt fyrir að tilteknir 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 þá viðkvæmari fyrir adrenhermandi áhrifum örvandi lyfja.

Misnotkun og hjarta- og æðaáfall

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 fyrir meðferð með metýlfenidati. 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 teikna og einkenna frá taugakerfi eftir að meðferð með metýlfenidati er hafin.

Bólga í heilæðum sem sértæk viðbrögð við metýlfenidati virðist örsjaldan koma fyrir. Fáar vísbendingar eru fyrirbyggjandi sem bent gætu til þess að hægt sé að bera kennsl á sjúklinga í meiri áhættu og fyrstu einkennum 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 metýlfenidats og meðhöndla einkennum snemma. Því skal íhuga þessa greiningu hjá sérhverjum sjúklingi sem fær ný einkennum frá taugakerfi sem eru í samræmi við blóðþurrð í heila meðan á meðferð með metýlfenidati stendur. Þessi einkennum gætu verið verulegur höfuðverkur, dofi, þróttleysi, lömum og skert samhæfing, sjón, tal, málnotkun og minni.

Helftarlömum vegna heilalömunar (cerebral palsy) er ekki frábending fyrir notkun metýlfenidats.

Geðræn vandamál

Sjúklingar með ADHD eiga oft einnig við geðræn vandamál að stríða og taka skal tillit til þess við ávísun örvandi lyfja. Áður en meðferð með metýlfenidati er hafin á að meta sjúklinginn með tilliti til undirliggjandi geðrænna vandamála og skoða skal fjölskyldusögu um slík vandamál (sjá kafla 4.2). Ef um er að ræða nýtilkomin geðræn einkennum eða versnandi geðræn einkennum má ekki nota metýlfenidat nema ávinningur vegi þyngra en áhætta fyrir sjúklinginn.

Hafa skal eftirlit með þróun eða versnun geðrænna vandamála við hverja skammtabreytingu, síðan á minnst 6 mánaða fresti, og í hverri heimsókn. Hugsanlega þarf að hætta 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 einkennum geðrofs eða oflætis

Geðrofseinkennum 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 einkennum 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

Árásargirni eða fjandsamleg hegðun geta komið fram eða versnað af völdum meðferðar með örvandi lyfjum. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum sem eru á meðferð með metýlfenidati með tilliti til þess hvort árásarhneigð eða fjandsamleg hegðun kemur fram eða versnar, í upphafi meðferðar, við hverja skammtabreytingu og síðan á minnst 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 skammtaaukning getur verið viðeigandi. Íhuga má að gera hlé á meðferð.

Sjálfsvígshegðun

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

Kvíði, uppnám eða spennu

Metýlfenidat hefur verið tengt versnun undirliggjandi kvíða, uppnáms og spennu. Klínískt mat á kvíða, uppnámi og spennu skal fara fram fyrir notkun metýlfenidats og **fylgjast skal reglulega með því hvort þessi einkenni koma fram eða versna hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, við hverja skammtabreytingu og síðan á minnst 6 mánaða fresti eða í hverri heimsókn.**

Gerðir 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 með 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 skal með einkennum hjá sjúklingum við hverja skammtabreytingu, síðan á minnst 6 mánaða fresti og í hverri heimsókn.**

Vöxtur og þyngdartap

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

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

Skrá skal hæð (hjá börnum), þyngd og matarlyst að minnsta kosti á 6 mánaða fresti og útbúa skal vaxtarlínurit. Hjá börnum sem vaxa ekki eða þyngjast sem skyldi eða hjá fullorðnum sem tapa mikilli þyngd meðan á meðferð stendur gæti þurft að gera hlé á meðferð.

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 meta skal sjúklinga klínískt með tilliti til kippa eða merkja um 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 minnst 6 mánaða fresti eða í hverri heimsókn.**

Flog

Nota skal metýlfenidat með varúð hjá sjúklingum með flogaveiki. Metýlfenidat getur lækkað krampaþröskuld hjá sjúklingum með sögu um flog, sjúklingum þar sem frávik hefur áður komið fram á heilarafriti þegar flog eru ekki til staðar 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.

Lyfjamisnotkun, röng notkun og breytingar á notkun

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

Gæta skal varúðar við notkun metýlfenidats 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 meðferðarúræði við ADHD eru ákvörðuð þarf að hafa í huga aldur sjúklings, hvort áhættuþættir fyrir lyfjamisnotkun eru til staðar (t.d. samhliða mótþróaþrjóscuröskun eða alvarleg hegðunarröskun og geðhvarfasýki), og hvort til staðar sé fyrri eða núverandi saga um misnotkun á efnum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru óstöðugir tilfinningalega, svo sem þeim sem hafa sögu um lyfja- eða áfengisfíkn, þar sem slíkir sjúklingar gætu aukið skammtinn að eigin frumkvæði.

Fyrir suma sjúklinga sem eru í mikilli áhættu hvað varðar misnotkun á efnum getur verið að meðferð með metýlfenidati eða öðrum örvandi lyfjum sé ekki hentug. 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 langtímaeftirfylgni.

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.

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. Þegar um er að ræða meðferð við ADHD hjá fullorðnum á eingöngu að nota lyfjaform metýlfenidats með breyttan losunarhraða.

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 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).

Standpína

Greint hefur verið frá langvarandi og sársaukafullri stinngu getnaðarlíms í tengslum við metýlfenidat-lyf, aðallega í tengslum við breytingu á meðferðaráætlun með metýlfenidati. Ef stinnging getnaðarlíms er óeðlilega viðvarandi eða tíð og sársaukafull ætti að leita lækniástoðar án tafar.

Lyfjaskimun

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

Viðvörðun um lyfjamisnotkun

Íþróttafólk á að vera meðvitað um að lyfið getur komið fram á lyfjaprófum.

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 hamlu cýtókrómi P450 hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf metýlfenidats. Eins hömluðu d- og l-handhverfur metýlfenidats ekki cýtókrómi P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A marktækt.

Samt sem áður hefur verið greint frá tilvikum sem benda til þess að metýlfenidat geti hamlað umbrotum kúmarín-segavarnarlyfja, krampastillandi lyfja (t.d. fenóbarbitals, fenýtóíns, prímídóns) og tiltekinna þunglyndislyfja (þríhringlaga lyfja og sértækra serótónín-endurupptökuhempla). Ef þessi lyf eru notuð getur þurft að breyta skammti þeirra og mæla plasmabéttni þeirra (eða hvað varðar kúmarín, blóðstorknunartíma) 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 virku efni sem einnig getur hækkað blóðþrýsting (sjá einnig kafla um hjarta og æðakerfi 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 hættu á háþrýstingskreppu (sjá kafla 4.3).

Notkun með áfengi

Áfengi getur aukið aukaverkanir geðlyfja á miðtaugakerfið, þar á meðal aukaverkanir metýlfenidats. Þess vegna er sjúklingum ráðlagt að forðast neyslu áfengis meðan á meðferð stendur. Ef áfengisþéttni verður mjög mikil gæti lyfjahvarfamynstur orðið líkara því sem sjá má hjá lyfjum með hraðari losun.

Notkun samhliða svæfingalyfjum sem innihalda halógen

Hætta er á skyndilegri blóðþrýstingshækkun 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)

Langtímaöryggi notkunar metýlfenidats samhliða klónidíni og öðrum alfa-2-örvum með miðlæg áhrif hefur ekki verið rannsakað kerfisbundið.

Notkun samhliða dópamínvirkum efnum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með metýlfenidati samhliða dópamínvirkum efnum, þar með talið geðrofslyfjum.

Vegna þess að helsta verkun metýlfenidats er að hækka utanfrumugildi dópamíns geta komið fram lyfhrifamilliverkanir 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 andnað hjá fósturum í greinargerðum um einstök tilvik.

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

Ekki er mælt með notkun metýlfenidats á meðgöngu nema klínískt mat liggja fyrir um að frestun meðferðarinnar geti valdið meiri áhættu fyrir meðgönguna.

Brjóstgjöf

Metýlfenidat hefur fundist í brjóstamjólki hjá konu sem meðhöndluð var með metýlfenidati.

Greint hefur verið frá einu tilfalli 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 hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

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

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif metýlfenidats á frjósemi hjá mönnum. Engin klínískt marktæk áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metýlfenidat getur valdið sundli, sljóleika og sjóntruflunum, m.a. sjónstillingartruflunum, tvísýni og þokusýn (sjá kafla 4.8). Það getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu aukaverkunum og ráðleggja þeim að forðast athafnir sem geta verið hættulegar, eins og akstur og notkun véla, ef slíkar aukaverkanir koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan sýnir allar aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með metýlfenidati og sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu. Ef tíðni aukaverkana Methylphenidate Teva og annarra lyfjaforma metýlfenidats er mismunandi, er hærri tíðnin gefin upp.

Taflan byggist á upplýsingum frá börnum, unglingum og fullorðnum.

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	($< 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt	(ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	
Algengar	Nefkoksbólga
Sjaldgæfar	Maga- og garnabólga
<i>Blóð og eitlar</i>	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæðarpurpuri
Tíðni ekki þekkt	Blóðfrumnafæð
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur (angioneurotic oedema), bráðaofnæmisviðbrögð, bólga í ytra eyra, bólur, húðflögnun, ofsakláði, kláði*, útbrot og útþot*
<i>Efnaskipti og næring*</i>	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst**
Algengar	Lystarleysi, í meðallagi skert þyngdar- og hæðaraukning við langvarandi notkun hjá börnum* Þyngdartap hjá fullorðnum*
<i>Geðræn vandamál*</i>	
Mjög algengar	Svefnleysi, taugaóstyrkur
Algengar	Óeðlileg hegðun*, árasarhneigð, æsingur*, kvíði*, þunglyndi*, skapstygð, óstöðugt geðslag, órói**, svefntruflun**, minnkuð kynhvöt***, kvíðakast***, streita***, tannagnístur****
Sjaldgæfar	Ofurárvekni, heyrnar-, sjón- og snertiofskynjanir*, skapbreytingar, skapsveiflur, reiði, sjálfsvígshugsanir, grátklökkvi, geðrofssjúkdómar*, kippir* eða versnun kippa vegna Tourette heilkennis*, spenn***
Mjög sjaldgæfar	Oflæti*, vistarfíring, raskanir á kynhvöt
Koma örsjaldan fyrir	Sjálfsvígstilraunir (þar með talið sjálfsvíg)*, tímabundin depurð*, óeðlilegar hugsanir, sinnuleysi, endurtekin hegðun, ofureinbeiting
Tíðni ekki þekkt	Ranghugmyndir*, hugsanatrufanir*, ringlun, ávanabinding, málæði Misnotkun og ávanabindingu hefur verið lýst, oftast eftir notkun lyfjaforms með hraða losun
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Skjálfti**, svefnhöfgi, sundl, hreyfitruflanir, skynhreyfiofvirkni
Sjaldgæfar	Slæving, hvíldaróþol***
Koma örsjaldan fyrir	Krampar, rykkjabrettu-kenndar hreyfingar (choreo-athetoid movements), tímabundin skerðing á taugastarfsemi vegna minnkaðs blóðflæðis (reversible ischaemic neurological deficit), illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome, NMS, upplýsingar eru ófullkomnar og í flestum tilvikum fengu sjúklingar einnig önnur lyf þannig að þáttur metýlfenidats er óljós)
Tíðni ekki þekkt	Sjúkdómar í heilaeðum* (þar með talið æðabólga, heilablæðing, heilaslagæðarbólga (cerebral arteritis), heilaslagæðateppa og heilaslag), alflog (grand mal)*, mígreni, stam
<i>Augu</i>	
Sjaldgæfar	Tvísýni, þokusýn
Mjög sjaldgæfar	Sjónstillingartruflanir, ljósopsstækkun, sjóntruflanir
<i>Hjarta</i>	
Algengar	Hraðtaktur**, hjartsláttarónot, hjartsláttartruflun

Sjaldgæfar	Brjóstverkur
Mjög sjaldgæfar	Hjartaöng
Koma örsjaldan fyrir	Hjartastopp, hjartadrep
Tíðni ekki þekkt	Ofansleglahraðsláttur, hægtaktur, aukaslög frá sleglum, aukaslög
<i>Æðar*</i>	
Algengar	Háþrýstingur, útlimakuldi**
Koma örsjaldan fyrir	Heilaslagæðabólga og/eða -stífla, Raynauds-heilkenni
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	
Algengar	Hósti, verkur í koki og barkakýli, andþyngsli**
Tíðni ekki þekkt	Blóðnasir
<i>Meltingarfæri</i>	
Mjög algengar	Ógleði**, munnþurrkur**
Algengar	Magaverkur, óþægindi í maga, uppköst, meltingartruflun***, tannþína***, niðurgangur (þessar aukaverkanir eiga sér yfirleitt stað við upphaf meðferðar og hægt er að draga úr þeim með því að taka lyfið með mat)
Sjaldgæfar	Hægðatregða
<i>Lifur og gall</i>	
Sjaldgæfar	Hækkuð gildi lifrarensíma
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg lifrarstarfsemi, m.a. lifrardá
<i>Húð og undirhúð</i>	
Algengar	Ofsvitnun**, hárlós, kláði, útbrot, ofsakláði
Sjaldgæfar	Ofsabjúgur, bólur, húðflögnun
Mjög sjaldgæfar	Dröfnuútbrot, hörundsroði
Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaróðapot, skinnflagningsbólga, endurtekin lyfjaútbrot á sama stað
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Algengar	Liðverkir
Sjaldgæfar	Vöðvaverkir, vöðvakippir, vöðvastífleiki***
Koma örsjaldan fyrir	Vöðvakrampar
Tíðni ekki þekkt	Kjálkastjarfi, *****
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	
Sjaldgæfar	Blóð í þvagi
Tíðni ekki þekkt	Lausheldni
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
Mjög sjaldgæfar	Brjóstastækkun hjá körlum
Tíðni ekki þekkt	Stinningarvandamál, standþína, aukin stinning getnaðarlíms, langvarandi stinning getnaðarlíms
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Algengar	Sótthiti, vaxtarskerðing við langvarandi notkun hjá börnum*, taugaspenna***, þreyta**, þorsti***
Sjaldgæfar	Brjóstverkur
Koma örsjaldan fyrir	Skyndilegur hjartadauði*
Tíðni ekki þekkt	Óþægindi fyrir brjósti, mikil hækun líkamshita
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
Algengar	Breytingar á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni (oftast aukning)*, þyngdartap*
Sjaldgæfar	Hjartaóhljóð*, aukning lifrarensíma
Koma örsjaldan fyrir	Aukinn alkálískur fosfatasi í blóði, aukið bilrúðín í blóði, fækkun blóðflagna, óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna

* Sjá kafla 4.4

** Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á fullorðnum þar sem tíðni tilkynninga var hærri en hjá börnum og unglíngum.

*** Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á fullorðnum sem ekki var greint frá hjá börnum og unglíngum.

**** Byggt á útreiknaðri tíðni úr ADHD-rannsóknum á fullorðnum (ekki var greint frá tilvikum í rannsóknum á 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.

Ofskömmtnun

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

Teikn og einkenni

Bráð ofskömmtnun, einkum vegna oförvunar miðtaugakerfis og sympatíska taugakerfisins, getur leitt til uppkasta, æsings, skjálfta, ofviðbragða, vöðvakippa, krampa (sem geta endað í dái), vellíðunarástands, rugls, ofskynjana, óráðs, svitamyndunar, hitaröða, höfuðverkja, ofurhita, hraðtakts, hjartsláttarónota, hjartsláttartruflana, háþrýstings, ljósopsstækkunar, slímhimnuþurrks og rákvöðvalýsu.

Meðferð

Ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmtnun metýlfenidats.

Meðferð felst í viðeigandi stuðningsmeðferð.

Koma verður í veg fyrir að sjúklingur skaði sjálfan sig og vernda þarf sjúkling fyrir ytra áreiti sem gæti ýft upp oförvunina. Ef teikn og einkenni eru ekki mjög alvarleg og sjúklingur er með meðvitund má framkvæma magatæmingu með því að framkalla uppköst eða með magaskolon. Áður en magaskolon er framkvæmd þarf fyrst að ná stjórn á æsingi og krömpum séu þeir til staðar og tryggja að öndunarvegur haldist opinn. Aðrar ráðstafanir til að fjarlægja lyfið úr meltingarveginum eru gjöf lyfjakola og úthreinsandi lyfja. Við alvarlegar eitranir skal gefa benzodíazepín fyrir magaskolon og skal þess vandlega gætt að skammtur lyfsins hæfi viðkomandi einstaklingi.

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 ofskömmtnun metýlfenidats.

LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, örvandi lyf, lyf notuð við ADHD og lyf sem efla heilastarfsemi (nootropics), adrenvirk lyf sem verka á miðtaugakerfið, ATC-flokkur: N06BA04

Verkunarháttur

Metýlfenidat, virka efnið í Methylphenidate Teva, er geðörvandi lyf sem hefur meiri áhrif á miðtaugakerfi heldur en á hreyfivirkni. Efnafræðilega er um að ræða alkalískan ester af fenýledíksýru. Sameindin inniheldur fenýletýlamín kjarna, sem er talinn valda amfetamínlíkum áhrifum. Metýlfenidat inniheldur tvær handhverfar miðjur og því hefur efnið fjórar rúmhverfur. Lyfjafræðilega virka afbrigðið er threo-form efnisins. D-handhverfan er lyfjafræðilega virkari en l-handhverfan.

Í dýrarannsóknnum hefur metýlfenidat óbein adrenvirk áhrif með því að losa noradrenalín úr geymslum adrenvirkra taugafruma og hindra endurupptöku þess. Metýlfenidat losar einnig dópamín og hindrar endurupptöku þess, í réttu hlutfalli við skammta, þ.e. með aukinni þéttni í miðtaugakerfinu. Andstætt við amfetamín losar metýlfenidat ekki katekólamín hjá dýrum sem hafa áður fengið reserpín. Það þýðir að reserpín hamlar steglingum (stereotypies) sem metýlfenidat veldur.

Verkunarmáti hjá mönnum er ekki þekktur að fullu en örvandi áhrif eru talin vera af völdum hömlunar á endurupptöku dópamíns í rákakjarna (striatum) án þess að það komi af stað losun dópamíns. Ekki er alveg ljóst hvernig metýlfenidat veldur áhrifum á huga og hegðun.

Óbein adrenvirk áhrif metýlfenidats hjá mönnum geta valdið hækkuðum blóðþrýstingi, hraðari hjartslætti og minnkaðri vöðvaspennu í berkjum. Þessi áhrif eru yfirleitt ekki mjög áberandi. Örvandi áhrif á miðtaugakerfi birtast meðal annars í betri einbeitingu, afköstum og ákvarðanatöku, í sállíkamlegri virkni, sem og í minnkaðri þreytu og líkamlegri örmögnun. Sérstaklega við misnotkun getur viðkomandi ofmetið getu sína og lífeðlisfræðilegir ferlar brenglast. Ofskömmun getur valdið dauða. Metýlfenidat getur dregið úr matarlyst og í háum skömmum getur það valdið hækkun líkamshita. Háir skammtar eða langvarandi notkun getur einnig valdið hreyfi- og hegðunartruflunum (behavioural stereotypies).

ADHD hjá fullorðnum

Metýlfenidat var metið í sameinaðri skammtíma- og langtímalýkilrannsókn sem samanstóð af þremur tímabilum (tímabil 1 = 9 vikna skammtímameðferð; tímabil 2 = 5 vikna opin meðferð með metýlfenidati án samanburðar með lyfleysu; tímabil 3 = slembiraðaður fráhrarfsfasí). Þessari lýkilrannsókn var fylgt eftir með 26 vikna opinni framhaldsrannsókn.

Lýkilrannsóknin var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu á 725 fullorðnum sjúklingum (395 karlar og 330 konur) sem höfðu verið greindir með ADHD í samræmi við forsendur ADHD-greiningar í DSM-IV. Rannsókninni var ætlað að:

1) Staðfesta öryggi og verkun metýlfenidats hjá fullorðnum (18 til 60 ára) í 9 vikna tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu á samhlíða tímabili (tímabil 1). Tímabilið samanstóð af 3 vikna skammtaaðlögunartímabili, og í kjölfar þess var 6 vikna tímabil þar sem fastur skammtur var gefinn (40, 60, 80 mg/sólarhring eða lyfleysa). Að því loknu var skammtur sjúklunga aðlagður á ný þar til kjörskammti metýlfenidats var náð fyrir hvern og einn (40, 60 eða 80 mg/sólarhring) yfir 5 vikna tímabil (tímabil 2).

2) Meta viðvarandi áhrif metýlfenidats hjá fullorðnum með ADHD í 6 mánaða tvíblindri slembiraðaðri rannsókn á fráhröfum (tímabil 3).

Virkni var metin með ADHD-röðunarkvarða DSM-IV (DSM-IV ADHD RS) hvað varðar stjórn einkenna, og með SDS-listanum (Sheehan Disability Score) hvað varðar bætingu á virkni, og var metin með heildarskori á hvorum lista fyrir sig frá grunngildum til loka fyrsta tímabilsins. Marktækt betri stjórnun einkenna kom fram með metýlfenidati, óháð skammti ($p < 0,0001$ fyrir alla skammta) samanborið við lyfleysu. Þetta var mælt með lækkun á heildarstigafjölda DSM-IV ADHD RS. Sjá mátti marktæka bætingu á virkni með öllum skömmum af metýlfenidati ($p = 0,0003$ með 40 mg, $p = 0,0176$ með 60 mg, $p < 0,0001$ með 80 mg) samanborið við lyfleysu, mælt með framför á heildarskori á SDS-listanum (sjá töflu 2).

Sýnt var fram á verkun við allar þrjár skammtastærðir metýlfenidats með læknisfræðilegum matskvörðum (physician rated scales) [CGI-I (Clinical Global Impression- Improvement) og CGI-S (Clinical Global Improvement- Severity)], með kvarða þar sem sjúklingur leggur sjálfur mat á verkun [ASRS (Adult Self-Rating Scale)] og með kvarða þar sem þriðji aðili leggur mat á verkun [CAARS O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version)]. Á tímabili 1 var metýlfenidat með hagstæðari niðurstöður en lyfleysa í öllum ofantöldum matskvörðum.

Tafla 2 Greining á bætingu frá fyrstu grunnildum til loka tímabils 1 mælt með heildarskori DSM IV ADHD RS og heildarskori SDS flokkað eftir meðferð / (LOCF*) fyrir tímabil 1

		Metýlfenidat 40 mg	Metýlfenidat 60 mg	Metýlfenidat 80 mg	Lyfleysa
Bæting á DSM-IV ADHD RS frá grunnildum	N	160	155	156	161
	Meðaltal minnstu fervika*	15,45	14,71	16,36	9,35
	p-gildi****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Marktækni- gildi	0,0167	0,0208	0,0313	
Bæting á heildarstiga- fjöldu SDS frá grunnildum	N	151	146	148	152
	Meðaltal minnstu fervika	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-gildi****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Marktækni- gildi***	0,0167	0,0208	0,0313	

*LOCF - Síðasta mat sem var framkvæmt (Last Observation Carried Forward) þar sem í lokaheimsókn hvers sjúklings var farið yfir gögn úr 6 vikna fasanum með föstum skammti á tímabili eitt, **Meðaltal minnstu fervika - bæting á meðaltali minnstu fervika skoðað með samdreifigreininilíkani (ANCOVA) með meðferðarhóp og -miðstöð sem þætti og heildarskor DSM-IV ADHD RS við grunnildi og heildarskor SDS sem skýribreytu, ***Marktæknigildi (significance level) = loka tvíhliða gildi marktækni (alfa) prófsins í kjölfar framlengdrar gatekeeping-aðferðar, ****p-gildi táknar samanburð við lyfleysu.

Viðvarandi áhrif metýlfenidats voru metin með því að mæla hlutfall þeirra meðferða með metýlfenidati sem báru ekki árangur samanborið við lyfleysuhópinn við lok 6 mánaða viðhaldstímabilsins (sjá töflu 3). Þegar búið var að fínstilla skammt metýlfenidats á tímabili 2 náðu um það bil 79% sjúklinga að viðhalda stjórn á sjúkdómnum í að minnsta kosti 6 mánuði (p <0,0001 samanborið við lyfleysu). Líkindahlutfallið 0,3 gaf til kynna að meðferð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var þrisvar sinnum líklegri til að bera ekki árangur heldur en hjá sjúklingum sem fengu metýlfenidat.

Tafla 3 Hlutfall meðferða sem báru ekki árangur á tímabili 3

	Allar tegundir metýlfenidats samanborið við lyfleysu			
	Allar tegundir metýlfenidats N=352 n (%)	Lyfleysa N=115 n (%)	Líkindahlutfal 1 (95% öryggismörk)	P-gildi* (Marktæknistig**)
Meðferð sem bar ekki árangur	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2; 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Meðferð sem bar árangur	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Tvíhliða p-gildi byggt á samanburði á hverjum flokki metýlfenidats og lyfleysu með því að nota aðhvarfsgreiningu á forspárgildi (e. logistic regression model).

**Marktæknistig = loka tvíhliða marktæknistig (alfa) prófsins í kjölfar framlengdrar gatekeeping-aðferðar.

Sjúklingar sem voru með á tímabili 3 höfðu lokið samtals 5-14 vikna meðferð með metýlfenidati á tímabilum 1 og 2. Sjúklingar sem fengu lyfleysu á tímabili 3 fundu ekki fyrir auknum fráhrarfseinkennum og versnun sammanborið við sjúklinga sem héldu áfram að fá meðferð með metýlfenidati.

Meðan á skammtímameðferð stóð mátti sjá tölfræðilega marktæka bætingu á DSM-IV ADHD RS hjá bæði konum og körlum í öllum metýlfenidat-hópunum sammanborið við lyfleysu. Hjá körlum náðist besta tölulega bætingin með metýlfenidati 80 mg, en hjá konum með metýlfenidati 40 mg, sem var lægsti skammturinn. Þessi tilhneiging var ekki marktæk og sást ekki meðan á langtímameðferð stóð. Hjá konum mátti sjá lítillaga hærrí tíðni aukaverkana sammanborið við karla, en almennt séð var öryggi lyfs sambærilegt fyrir bæði karla og konur. Af þessum sökum á að stilla skammtinn einstaklingsbundið (hámarksskammtur er 80 mg/sólarhring). Notast skal við þá meðferðaráætlun sem nær fram fullnægjandi stjórn á einkennum með lægsta heildardagskammtinum.

Þessi 26 vikna opna framhaldsrannsókn í kjölfar lykilrannsóknarinnar á metýlfenidati hjá 298 fullorðnum sjúklingum með ADHD sýndi fram á langtímaöryggi metýlfenidats. Þegar lykilrannsóknin og framhaldsrannsóknirnar eru teknar saman og samfelld útsetning allra sjúklinganna í rannsóknunum á metýlfenidati skoðuð fengu 354 sjúklingar metýlfenidat samfelld í >6 mánuði og 136 sjúklingar í >12 mánuði.

Öryggi metýlfenidats hjá fullorðnum sjúklingum með ADHD breyttist ekki við lengri meðferð, eins og sást í þessari framhaldsrannsókn. Aukaverkanir hjá sjúklingum í framhaldsrannsókninni voru svipaðar og þær sem sástu í lykilrannsókninni. Engar óvæntar alvarlegar aukaverkanir komu fram í framhaldsrannsókninni og flestar aukaverkanir sem fram komu voru viðbúnar.

Heildartíðni aukaverkana jókst með auknum útsetningartíma, og sumar sértækar aukaverkanir komu oftast fram. Þyngdartap átti sér stað hjá 0,7% (≤ 2 mánuðir), 5,6% (> 6 mánuðir) og 7,4% (> 12 mánuðir) sjúklinga. Á tímabili 3 kom fram marktækt þyngdartap, $\geq 7\%$, hjá 13,8% sjúklinga (á 6 mánaða viðhaldstímabilinu) sammanborið við grunnildi. Svefnleysi/erfiðleikar með að festa svefn/svefntruflun jókst með langtíma meðferð > 12 mánuðir. Depurð (depressed mood) jókst lítillega með tímanum (4,8% hjá þeim sem tóku lyfið í < 2 mánuði, 4,5% hjá þeim sem tóku lyfið í > 6 mánuði, og 6,6% hjá þeim sem tóku lyfið í > 12 mánuði) en þunglyndi minnkaði með tímanum (0% hjá þeim sem tóku lyfið í > 12 mánuði). Tilvikum um hraðtakt og hjartsláttarónot fjölgaði lítillega með langtímaútsetningu (hraðtaktur: 4,8% hjá þeim sem tóku lyfið í < 2 mánuði og 6,6% hjá þeim sem tóku lyfið í > 12 mánuði; hjartsláttarónot 6,9% hjá þeim sem tóku lyfið í < 2 mánuði og 9,6% hjá þeim sem tóku lyfið í > 12 mánuði). Háþrýstingur jókst lítillega með langtímaútsetningu; úr 2,1% hjá þeim sem tóku lyfið í < 2 mánuði í 5,1% hjá þeim sem tóku lyfið í > 12 mánuði. Hjartsláttartíðni jókst að meðaltali um 2,4

slög/mín. hjá þeim sem tóku lyfið í <2 mánuði, um 4,9 slög/mín hjá þeim sem tóku lyfið í >6 mánuði og 4,8 slög/mín hjá þeim sem tóku lyfið í >12 mánuði.

Hraðtaktur: Við grunnildi var hlutfall sjúklinga með hjartsláttartíðni >100 slög/mín. mjög lítið (0,4% í hópnum sem fékk metýlfenídat og 0,6% í lyfleysuhópnum). Af þeim sem fengu metýlfenídat og voru með eðlilega hjartsláttartíðni við grunnildi kom fram hjartsláttartíðni >100 slög/mín. hjá 11,3% í að minnsta kosti einni heimsókn meðan á skammtímameðferð stóð (en einungis 2,2% í lyfleysuhópnum). Af þeim sem fengu metýlfenídat og voru með eðlilega hjartsláttartíðni við grunnildi kom fram hjartsláttartíðni >100 slög/mín hjá 8,6% í að minnsta kosti einni heimsókn meðan á langtímameðferð stóð samanborið við 3,4% í lyfleysuhópnum.

5.2 Lyfjahlvörð

Methylphenidate Teva er handhverf blanda sem samanstendur af d-metýlfenídati og l-metýlfenídati í hlutföllunum 1:1.

Frásög

Í kjölfar þess að börnum og fullorðnum sem greind hafa verið með ADHD var gefið metýlfenídat (hörð hylki með breyttan losunarhraða) til inntöku frásogast metýlfenídat hratt og fram koma tveir háþéttitímar í plasma (þ.e. tveir greinilegir toppar með um það bil fjögurra klukkustunda millibili). Hlutfallslegt aðgengi metýlfenídat með breyttan losunarhraða sem gefið er börnum og fullorðnum einu sinni á sólarhring er sambærilegt við sama heildarskammt metýlfenídat með hraða losun sem gefið er tvisvar sinnum á sólarhring.

Sveiflur milli mestu og minnstu plasmabéttni metýlfenídat eru minni þegar metýlfenídat með breyttan losunarhraða er gefið einu sinni á sólarhring en þegar metýlfenídat með hraða losun er gefið tvisvar sinnum á sólarhring.

Áhrif fæðu

Gefa má Methylphenidate Teva hörð hylki með breyttan losunarhraða með eða án matar. Enginn munur var á aðgengi metýlfenídat með breyttan losunarhraða þegar það var tekið með morgunverði sem innihélt mikla fitu, eplamauki eða á fastandi maga. Engar vísbendingar komu fram um breytingar áfrásogi (dose dumping) hvort sem lyfið var tekið með mat eða ekki.

Sjúklingar sem geta ekki kynnt hörðum hylkjum með breyttan losunarhraða geta blandað innihaldi hylkisins saman við mjúkan mat (t.d. eplamauk), taka verður lyfið samstundis (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Í blóði dreifast metýlfenídat og umbrotsefni þess á milli plasma (57%) og rauðra blóðkorna (43%). Binding metýlfenídat og umbrotsefna þess við plasmaprótein er lítil (10-33%). Dreifingarrúmmál var $2,65 \pm 1,11$ l/kg fyrir d-MPH og $1,80 \pm 0,91$ l/kg fyrir l-MPH.

Metýlfenídat berst auðveldlega yfir blóð-heila þröskuld.

Umbrot

Umbrot metýlfenídat fyrir tilstilli carboxylesterasa CES1A1 eru hröð og mikil. Metýlfenídat umbrotnar að mestu í α -fenýl-2-píperidínedíksýru (ritalínsýru). Mesta plasmabéttni α -fenýl-2-píperidínedíksýru kemur fram um það bil 2 klukkustundum eftir töku lyfsins og þéttin er 30-50 sinnum hærri en þéttin óbreytta efnisins. Helmingunartími α -fenýl-2-píperidínedíksýru er um það bil tvöfalt lengri en helmingunartími metýlfenídat, og meðalúthreinsun er 0,17 l/klst/kg. Lyfið getur því safnast upp hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að α -fenýl-2-píperidínedíksýra hefur litla sem enga lyfjafræðilega virkni hefur þetta litla þýðingu hvað varðar meðferð. Hýdroxýleruð umbrotsefni (t.d. hýdroxýmetýlfenídat og hýdroxýsýra) greinast einungis í litlu magni.

Meðferðaráhrif virðast vera að mestu vegna óumbreytta efnisins.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími brotthvarfs metýlfenídat út plasma er 2 klukkustundir. Altæk úthreinsun er $0,40 \pm 0,12$ l/klst/kg fyrir d-MPH og $0,73 \pm 0,28$ l/klst/kg fyrir l-MPH. Eftir inntöku skiljast 78-97% af skammtinum út í þvagi og 1-3% í hægðum sem umbrotsefni á innan við 48-96 klst. Óverulegt magn

(<1%) af óumbreyttu metýlfenidati finnst í þvagi. Stærsti hluti skammtsins skilst út í þvagi sem α -fenýl-2-píperidínediksýra (60-86%), líklega óháð sýrustigi.

Enginn greinilegur munur er á lyfjahvörfum metýlfenidats hjá börnum með ofvirkniraskanir/ADHD annars vegar og hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum hins vegar. Upplýsingar um brotthvarf hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi benda til þess að útskilnaður óbreytts metýlfenidats um nýru sé tæplega minni þó skert nýrnastarfsemi sé til staðar. Samt sem áður gæti útskilnaður aðalumbrotsefnisins α -fenýl-2-píperidínediksýru um nýru verið minnkaður.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Metýlfenidat er talið geta verið vansköpunarvaldur hjá kanínum. Klofinn hryggur með vansköpunum á afturfótum kom fram í tveimur mismunandi gotum við skammtinn 200 mg/kg/sólarhring. Ef miðað er við mg/kg er þessi skammtur u.þ.b. 116 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (MRHD, maximum recommended dose in humans) sem er 60 mg hjá börnum og unglingum.

Við 200 mg/kg/sólarhring var altæk útsetning (AUC) dímetýlfenidats hjá kanínum 5,1 sinnum hærri en framreiknaður ráðlagður hámarksskammtur hjá börnum og unglingum í kjölfar inntöku 60 mg skammts. Útsetning við næsta skammt fyrir neðan skammtinn sem tengdist tilvikum um klofinn hrygg samsvaraði 0,72 sinnum framreiknuðum ráðlögðum hámarksskammti hjá börnum og unglingum.

Í annarri rannsókn þar sem notaðir voru stórir skammtar (300 mg/kg, slíkir skammtar eru taldir hafa eituráhrif á móður) komu engin tilvik um klofinn hrygg fram í 12 gotum með 92 lifandi fósturum.

Við 300 mg/kg var altæk útsetning (AUC) 7,5 sinnum hærri en framreiknuð ráðlögð hámarksútsetning (maximum human therapeutic exposure) hjá börnum og unglingum.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Þegar ungum rottum voru gefnir endurteknir skammtar af metýlfenidati til inntöku mátti sjá minnkaðar ósjálfráðar hreyfingar við skammtinn 50 mg/kg/sólarhring (29 sinnum hærri en framreiknaður ráðlagður hámarksskammtur hjá börnum og unglingum) af völdum aukinna lyfhrifa metýlfenidats.

Útsetning (AUC) við þennan skammt var 15,1 sinnum hærri en framreiknuð ráðlögð hámarksútsetning við hámarksskammt lyfsins, 60 mg, hjá börnum og unglingum. Hjá kvenkyns rottum kom einnig í ljós vangeta við tileinkun ákveðins námsþáttar við skammt sem var að hámarki 100 mg/kg/sólarhring (58 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá börnum og unglingum). Við þennan skammt samsvaraði altæk útsetning 40,1 -faldri framreiknaðri hámarksútsetningu fyrir menn. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður skipta klínísku máli.

Ólíkt þessum forklínísku niðurstöðum þolist langtímameðferð metýlfenidats hjá börnum með ADHD vel og bætir námsframmistöðu. Því bendir klínísk reynsla ekki til þess að þessar niðurstöður um nám og hegðun hjá rottum séu klínískt marktækar.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og músum sem stóð allt æviskeið þeirra kom aukinn fjöldi lifraræxla í ljós hjá karlmúsnum 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 kanínum. 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

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Talkúm
Metakrýlsýra-metýlmetakrýlat samfjölíða (1:1)
Tríetýlsítrat
Etýlsellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi

Hylkisskel
Gelatín
Títandíoxíð (E171)

Auk þess innihalda 10 mg/30 mg/40 mg/60 mg
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek
Gljálakk
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynna
Geymið við lægri hita en 30 C

HDPE-glas
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/PVC/PE/PVDC-þynnur með barnaöryggi
HDPE-glas með barnaöryggisloki (PP)

28, 30, 56, 60, 84 og 100 hörð hylki með breyttan losunarhraða

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/105/01-05

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. október 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. október 2022.