

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Concerta 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 36 mg metilfenidatklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 16,7 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijela tableta u obliku kapsule koja na jednoj strani ima oznaku „alza 36” otisnutu crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Concerta je indicirana kao dio opsežnog programa liječenja poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (prema engl. «*Attention deficit hyperactivity disorder*» - ADHD) u djece u dobi od 6 godina i starije te odraslih osoba, kada se rehabilitacijske mjere same pokažu nedostatnim.

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijaliziran za liječenje ADHD-a, kao što je stručnjak pedijatar, psihijatar za djecu i adolescente ili psihijatar za odrasle.

Posebna razmatranja pri dijagnosticiranju ADHD-a kod djece

Dijagnozu je potrebno postaviti prema važećim DSM kriterijima ili ICD smjernicama te se mora temeljiti na potpunoj anamnezi i procjeni bolesnika. Poželjna je potvrda treće strane, a dijagnoza se ne može postaviti isključivo temeljem prisutnosti jednoga ili više simptoma.

Specifična etiologija ovog sindroma je nepoznata i ne postoji jedinstven dijagnostički test. Postavljanje odgovarajuće dijagnoze zahtijeva primjenu medicinskih i specijaliziranih psiholoških, obrazovnih i socijalnih metoda.

Opsežan program liječenja uobičajeno uključuje psihološke, obrazovne i socijalne mjere kao i farmakoterapiju i namijenjen je za stabiliziranje djece s bihevioralnim sindromom za koji su karakteristični simptomi koji mogu uključivati povijest kronično kratkog intervala pažnje, odvlačenje

pažnje, emocionalnu labilnost, impulzivnost, umjerenu do tešku hiperaktivnost, manje neurološke znakove i abnormalni EEG. Sposobnost učenja može, ali ne mora biti narušena.

Liječenje metilfenidatom nije indicirano u sve djece s ADHD-om te se odluka o primjeni lijeka mora temeljiti na detaljnoj procjeni težine i kroničnosti simptoma djeteta u odnosu na njegovu dob.

Bitan je odgovarajući plan/prilagodba obrazovanja, a psihosocijalna intervencija je općenito neophodna. Za slučajeve gdje se same rehabilitacijske mjere pokažu nedostatnima, odluka o propisivanju stimulansa mora biti utemeljena na strogoj procjeni težine simptoma kod djeteta. Primjena metilfenidata uvijek mora biti sukladna odobrenim indikacijama i prema propisivačkim/dijagnostičkim smjernicama.

Posebna razmatranja pri dijagnosticiranju ADHD-a kod odraslih

Dijagnozu je potrebno postaviti prema važećim DSM kriterijima ili ICD smjernicama te se ona mora temeljiti na cjelovitoj anamnezi i procjeni bolesnika.

Specifična etiologija ovog sindroma nije poznata i ne postoji jedinstven dijagnostički test. Odrasle osobe s ADHD-om pokazuju obrasce simptoma koji uključuju nemir, nestrpljivost i nedostatak pažnje. Simptomi poput hiperaktivnosti obično se ublažavaju s povećanjem dobi, vjerojatno zbog prilagodbe, neurološkog razvoja i samoliječenja. Simptomi nedostatka pažnje izraženiji su i imaju veći utjecaj na odrasle osobe s ADHD-om. Postavljanje dijagnoze kod odraslih osoba treba uključivati strukturiran razgovor s bolesnikom radi utvrđivanja trenutnih simptoma. Preduvjet je i prisutnost ADHD-a u djetinjstvu, koja se mora retrospektivno potvrditi (na temelju bolesnikova zdravstvenog kartona ili, ako on nije dostupan, primjenom odgovarajućih i strukturiranih metoda/razgovora). Poželjna je potvrda treće strane i liječenje se ne smije započeti kada potvrda dječjih simptoma ADHD-a nije sigurna. Dijagnoza se ne smije postaviti isključivo temeljem prisutnosti jednog ili više simptoma. Odluka o primjeni stimulansa u odraslih bolesnika mora se temeljiti na vrlo detaljnoj procjeni te dijagnozi koja uključuje umjereno ili teško funkcionalno oštećenje u najmanje 2 domene (primjerice, društveno, akademsko i/ili profesionalno funkcioniranje), koje utječe na više aspekata života te osobe.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijaliziran za liječenje ADHD-a, kao što je stručnjak pedijatar, psihijatar za djecu i adolescente ili psihijatar za odrasle.

Pregledi prije početka liječenja

Za odrasle koji prethodno nisu uzimali Concertu te ako zahtjeva nacionalna praksa, potreban je savjet kardiologa prije početka liječenja radi utvrđivanja odsutnosti kardiovaskularnih kontraindikacija.

Prije propisivanja, neophodno je provesti osnovnu procjenu kardiovaskularnog statusa bolesnika uključujući krvni tlak i srčanu frekvenciju. Potrebno je dokumentirati cjelovitu povijest bolesti uzimanja konkomitantnih lijekova, prošli i postojeći komorbiditet medicinskih i psihijatrijskih poremećaja ili simptoma, obiteljsku anamnezu iznenadne srčane/neobjašnjene smrti kao i točne vrijednosti visine i težine prije liječenja na grafikonu rasta (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Pregledi tijekom liječenja

Rast, psihijatrijski te kardiovaskularni status je potrebno kontinuirano pratiti (vidjeti i dio 4.4.).

- Krvni tlak i puls je potrebno zabilježiti na postotnom grafikonu pri svakoj prilagodbi doze, te potom najmanje svakih 6 mjeseci;

- Visinu, tjelesnu težinu i tek u djece je potrebno bilježiti najmanje svakih 6 mjeseci, uz vođenje grafikona rasta;
- Težinu je za odrasle potrebno redovito bilježiti;
- Razvoj novih ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja potrebno je pratiti pri svakoj prilagodbi doze, a potom najmanje svakih 6 mjeseci i pri svakom posjetu.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog rizika od drugačije primjene, pogrešne primjene ili zlouporabe metilfenidata.

Titracija doze

Pažljiva titracija doze je neophodna na početku liječenja metilfenidatom. Titraciju doze je potrebno započeti pri najnižoj mogućoj dozi.

Ostale jačine ovog lijeka ili drugih lijekova koji sadrže metilfenidat mogu biti dostupni.

Doziranje se može prilagođavati povećanjem od po 18 mg. Općenito, doza se može prilagođavati približno jednom tjedno.

Maksimalna dnevna doza Concerte kod djece je 54 mg.

Maksimalna dnevna doza Concerte kod odraslih je 72 mg.

Doziranje

Djeca

Djeca koja prethodno nisu uzimala metilfenidat: Concerta ne mora biti indicirana u sve djece s ADHD poremećajem. Za liječenje djece koja prethodno nisu uzimala metilfenidat mogu se smatrati dovoljnima niže doze formulacije kratko-djelujućeg metilfenidata. Liječnik mora pažljivo titrirati dozu kako bi izbjegao nepotrebne visoke doze metilfenidata. Preporučena početna doza Concerte za djecu koja trenutno ne uzimaju metilfenidat ili za djecu koja uzimaju druge stimulanse osim metilfenidata, je 18 mg jednom dnevno.

Odrasli

Odrasli koji prethodno nisu uzimali metilfenidat: Concerta ne mora biti indicirana u svih odraslih osoba s ADHD poremećajem. Za liječenje odraslih koji prethodno nisu uzimali metilfenidat mogu se smatrati dovoljnima niže doze formulacije kratko-djelujućeg metilfenidata. Liječnik mora pažljivo titrirati dozu kako bi izbjegao nepotrebno visoke doze metilfenidata. Preporučena početna doza Concerte za odrasle koji trenutno ne uzimaju metilfenidat ili za odrasle koji uzimaju druge stimulanse osim metilfenidata, je 18 mg jednom dnevno.

Bolesnici koji trenutno uzimaju metilfenidat: Preporučena doza Concerte za bolesnike koji trenutno uzimaju metilfenidat tri puta dnevno u dozi od 15 do 60 mg/dan navedena je u Tablici 1. Preporuke doziranja temelje se na trenutnom režimu doziranja i kliničkoj procjeni.

TABLICA 1**Preporučena doza Concerte prilikom prelaska s drugih metilfenidatklorida, ako (gdje) su dostupni**

Prethodna dnevna doza metilfenidatklorida	Preporučena doza Concerte
5 mg metilfenidata tri puta dnevno	18 mg jednom dnevno
10 mg metilfenidata tri puta dnevno	36 mg jednom dnevno
15 mg metilfenidata tri puta dnevno	54 mg jednom dnevno
20 mg metilfenidata tri puta dnevno	72 mg jednom dnevno

Ako se nakon odgovarajuće prilagodbe doze tijekom razdoblja od jednog mjeseca ne primijeti poboljšanje, uzimanje lijeka treba prekinuti.

Dugotrajna (dulja od 12 mjeseci) primjena

Sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene metilfenidata nije sustavno procijenjena u kontroliranim ispitivanjima. Liječenje metilfenidatom nije i ne smije biti neodređeno. Kod djece i adolescenata je uobičajeno da se metilfenidat prestaje uzimati tijekom ili nakon puberteta. Liječnik koji se odluči na primjenu metilfenidata tijekom dužeg vremena (duže od 12 mjeseci) kod bolesnika s ADHD-om, mora periodički ponovno procijeniti dugotrajnu korist lijeka za pojedinog bolesnika, s probnim razdobljima bez lijeka, kako bi procijenio funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije. Preporučuje se da se liječenje metilfenidatom prekine barem jedanput godišnje kako bi se moglo procijeniti stanje bolesnika (kod djece po mogućnosti tijekom školskih praznika). Poboljšanje se može zadržati nakon privremenog ili trajnog prestanka uzimanja lijeka.

Smanjenje doze i prekid uzimanja

Ako se nakon odgovarajuće prilagodbe doze tijekom razdoblja od jednog mjeseca ne primijeti poboljšanje simptoma, uzimanje lijeka mora se prekinuti. Ako dođe do paradoksalnog pogoršanja simptoma ili drugih ozbiljnih nuspojava, dozu je potrebno smanjiti ili treba prestati uzimati lijek.

*Posebne populacije**Stariji bolesnici*

Metilfenidat se ne smije primjenjivati kod starijih bolesnika. Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini. Concerta nije ispitana u bolesnika s ADHD-om koji su stariji od 65 godina.

Oštećenje jetre

Metilfenidat nije ispitan u bolesnika s oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Metilfenidat nije ispitan u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Djeca mlađa od 6 godina

Metilfenidat se ne smije primjenjivati kod djece mlađe od 6 godina. Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Concerta je za primjenu kroz usta jedanput na dan, ujutro.

Concerta se može uzimati sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Tableta se mora progutati cijela uz pomoć tekućine i ne smije se žvakati, raspoloviti ili drobiti (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Glaukom
- Feokromocitom
- Tijekom liječenja s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) ili unutar najmanje 14 dana nakon prekida primjene tih lijekova zbog rizika od hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.5.)
- Hipertireoza ili tireotoksikoza
- Uz dijagnozu ili povijest bolesti koja ukazuje na tešku depresiju, anoreksiju nervozu/anoreksičke poremećaje, tendenciju samoubojstvu, psihotičke simptome, teške poremećaje raspoloženja, maniju, shizofreniju, psihopatske/granične poremećaje ličnosti
- Uz dijagnozu ili povijest bolesti koja ukazuje na ozbiljan i epizodni (Tip I) bipolarni (afektivni) poremećaj (koji nije dobro kontroliran)
- Postojeći kardiovaskularni poremećaji koji uključuju tešku hipertenziju, zatajenje srca, arterijsku okluzivnu bolest, anginu, značajnu hemodinamičku kongenitalnu bolest srca, kardiomiopatiju, infarkt miokarda, potencijalno životno ugrožavajuće aritmije i kanalopatije (poremećaji uzrokovani disfunkcijom ionskih kanala)
- Postojeći cerebrovaskularni poremećaji cerebralna aneurizma, poremećaj krvnih žila uključujući vaskulitis ili udar.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje metilfenidatom nije indicirano u svih bolesnika s ADHD-om te se odluka o primjeni lijeka mora temeljiti na vrlo detaljnoj procjeni težine i kroničnosti bolesnikovih simptoma. Kad se razmatra liječenje djece, treba procijeniti težinu i kroničnost djetetovih simptoma u odnosu na njegovu dob (6-18 godina).

Dugotrajna primjena (dulja od 12 mjeseci)

Sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene metilfenidata nije sustavno procijenjena u kontroliranim ispitivanjima. Liječenje metilfenidatom nije i ne smije biti neodređeno. Kod djece i adolescanata je uobičajeno da liječenje metilfenidatom prestaje tijekom ili nakon puberteta. Bolesnike na dugotrajnoj primjeni (npr. dulje od 12 mjeseci) mora se pažljivo i kontinuirano pratiti prema smjernicama u dijelovima 4.2. i 4.4. vezano uz kardiovaskularni status, rast (djeca), težinu, tek, razvoj novih ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja. Psihijatrijski poremećaji koje je potrebno pratiti opisani su niže i uključuju (ali nisu ograničeni na) motorne ili vokalne tikove, agresivno i neprijateljsko ponašanje, agitaciju, anksioznost, depresiju, psihozu, maniju, deluzije, iritabilnost, pomanjkanje spontanosti, ustezanje i prekomjernu ustrajnost.

Liječnik koji se odluči na primjenu metilfenidata tijekom dužeg vremena (duže od 12 mjeseci) mora periodički ponovno preispitati dugotrajnu korist lijeka za pojedinog bolesnika, s probnim razdobljima bez lijeka, kako bi procijenio funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije. Preporučuje se da se liječenje metilfenidatom prekine barem jedanput godišnje kako bi se moglo procijeniti stanje bolesnika (kod djece po mogućnosti tijekom školskih praznika). Poboljšanje se može zadržati i nakon privremenog ili trajnog prestanka uzimanja lijeka.

Primjena kod starijih bolesnika

Metilfenidat se ne smije primjenjivati kod starijih bolesnika. Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini. Concerta nije ispitana u bolesnika s ADHD-om koji su stariji od 65 godina.

Primjena kod djece mlađe od 6 godina

Metilfenidat se ne smije primjenjivati kod djece mlađe od 6 godina. Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini.

Kardiovaskularni status

Bolesnicima za koje se razmatra liječenje lijekovima iz skupine stimulansa potrebno je pažljivo pregledati povijest bolesti (uključujući procjenu obiteljske povijesti bolesti iznenadne srčane ili neobjašnjene smrti ili malignu aritmiju) te ih fizički pregledati kako bi se procijenila prisutnost srčane bolesti, te im je potrebno pružiti dodatnu procjenu specijalista kardiologa ako se inicijalnim pregledom procjeni mogućnost prethodnog ili sadašnjeg postojanja bolesti. Kod bolesnika kod kojih se razvijaju simptomi poput palpitacija, boli u prsištu pri naporu, neobjašnjene sinkope, dispneje ili drugi simptomi koji mogu ukazivati na srčane bolesti tijekom liječenja metilfenidatom, bez odlaganja je potrebna procjena specijaliste kardiologa.

Analizom podataka iz kliničkih ispitivanja primjene metilfenidata kod djece i adolescenata s ADHD-om, pokazala su da bolesnici koji uzimaju metilfenidat obično mogu doživjeti promjene dijastoličkog i sistoličkog tlaka preko 10 mmHg u odnosu na kontrolnu skupinu. Povišenja dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka uočena su i u kliničkim ispitivanjima provedenima kod odraslih bolesnika s ADHD-om. Kratkotrajne i dugotrajne kliničke posljedice ovih kardiovaskularnih učinaka kod djece i adolescenata nisu poznate. Mogućnost kliničkih komplikacija ne može biti isključena, obzirom na rezultat učinaka primijećenih u kliničkim ispitivanjima posebno kada se liječenje u djetinjstvu/adolescenciji nastavi u odrasloj dobi. **Potreban je oprez pri liječenju bolesnika čije podležće stanje može biti kompromitirano povišenjem krvnog tlaka ili srčane frekvencije.** Vidjeti dio 4.3. za uvjete kod kojih je liječenje metilfenidatom kontraindicirano.

Kardiovaskularni status potrebno je pažljivo pratiti. Krvni tlak i puls je potrebno bilježiti na postotnom grafikonu (engl. *centile chart*), pri svakoj prilagodbi doze te zatim najmanje jedanput u 6 mjeseci.

Primjenu metilfenidata potrebno je prekinuti u liječenih bolesnika u kojih je opetovno izmjerena tahikardija, aritmija ili povišeni sistolički krvni tlak (>95. percentile) te treba razmotriti upućivanje kardiologu.

Primjena metilfenidata je kontraindicirana u određenim postojećim srčanim i krvožilnim poremećajima, osim u slučaju dobivene preporuke od strane kardiologa (vidjeti dio 4.3.).

Iznenadna smrt i postojeće strukturalne srčane abnormalnosti ili drugi ozbiljni srčani poremećaji

Prijavljena je iznenadna smrt povezana s uzimanjem uobičajene doze stimulansa središnjeg živčanog sustava kod bolesnika, pri čemu su neki od njih imali postojeću strukturalnu srčanu abnormalnost ili druge teške srčane probleme. Iako neki teški srčani problemi sami mogu nositi povišen rizik iznenadne smrti, primjena stimulansa ne preporučuje se u bolesnika s poznatom strukturalnom srčanom abnormalnošću, kardiomiopatijom, ozbiljnim nepravilnostima srčanog ritma, ili drugim ozbiljnim srčanim problemima koji ih mogu dovesti do povećane osjetljivost na simpatomimetičke učinke stimulansa.

Odrasli

Iznenadne smrti, moždani udar i infarkt miokarda bili su prijavljeni u odraslih koji uzimaju lijekove stimulanse za ADHD. Premda je uloga stimulansa u tih odraslih slučajeva nepoznata, odrasli imaju veću vjerojatnost ozbiljnih strukturalnih kardioloških poremećaja, kardiomiopatije, ozbiljnih poremećaja srčanog ritma, bolesti srčanih arterija i drugih ozbiljnih srčanih problema, od djece. Također općenito, odrasli s takvim poremećajima se ne bi smjeli liječiti sa stimulansima.

Pogrešna uporaba te kardiovaskularni događaji

Pogrešna uporaba stimulansa središnjeg živčanog sustava može biti povezana s iznenadnom smrću i drugim ozbiljnim srčanim i krvožilnim štetnim događajima.

Cerebrovaskularni poremećaji

Vidjeti dio 4.3. za cerebrovaskularna stanja kod kojih je liječenje metilfenidatom kontraindicirano. U bolesnika s dodatnim faktorima rizika (poput srčano-krvožilnih bolesti u povijesti bolesti, konkomitantnih lijekova koji podižu krvni tlak) potrebno je pri svakoj posjeti liječniku procijeniti neurološke znakove i simptome nakon početka liječenja metilfenidatom.

Cerebralni vaskulitis pojavljuje se kao vrlo rijetka idiosinkratička reakcija na izloženost metilfenidatu. Malo je dokaza koji sugeriraju da bolesnici s višim rizikom mogu biti prepoznati i da prvo pojavljivanje simptoma može biti prva indikacija podležćih kliničkih problema. Rana dijagnoza, utemeljena na visokom indeksu sumnje, može bez odlaganja omogućiti prekid primjene metilfenidata i rano liječenje. Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu kod bilo kojeg bolesnika koji razvije neurološke simptome koji su konzistentni s cerebralnom ishemijom tijekom liječenja metilfenidatom. Ovi simptomi mogu uključivati teške glavobolje, utrnulost, slabost, paralizu i oštećenje koordinacije, vida, govora, jezika ili pamćenja.

Liječenje metilfenidatom nije kontraindicirano kod bolesnika s hemiplegičnom cerebralnom paralizom.

Psihijatrijski poremećaji

Komorbiditet psihijatrijskih poremećaja u ADHD-u je čest i mora se uzeti u obzir kada se propisuju stimulanse. Prije početka liječenja s metilfenidatom, bolesnika je potrebno pregledati na bilo koje postojeće psihijatrijske poremećaje te je potrebno uzeti obiteljsku anamnezu na psihijatrijske poremećaje (vidjeti dio 4.2). U slučaju pojave psihijatrijskih simptoma ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih poremećaja, metilfenidat se ne smije davati osim u slučajevima kada korist liječenja nadilazi rizik za bolesnika.

Razvoj ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja potrebno je pratiti pri svakoj prilagodbi doze lijeka, a potom najmanje svakih 6 mjeseci te pri svakoj posjeti; prestanak liječenja može biti primjeren.

Egzacerbacija postojećih simptoma psihoze ili manije

Kod psihotičnih bolesnika, primjena metilfenidata može uzrokovati egzacerbaciju simptoma poremećaja ponašanja i poremećaja mišljenja.

Pojava novih simptoma psihoze ili manije

Psihotični simptomi nastali pri liječenju (vizualne/taktilne/auditorne halucinacije i deluzije) ili manija kod bolesnika bez psihotične bolesti ili manije u povijesti bolesti, mogu biti uzrokovani primjenom metilfenidata pri uobičajenoj dozi (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se jave manični ili psihotični simptomi, potrebno je razmotriti moguću uzročnu ulogu metilfenidata i prikladnost prekida liječenja.

Agresivno i neprijateljsko ponašanje

Pojavljivanje ili pogoršanje agresivnosti i neprijateljstva može biti uzrokovano stimulansima. Agresija je prijavljena u bolesnika liječenih metilfenidatom (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike koji se liječe metilfenidatom potrebno je pažljivo motriti na pojavu ili pogoršanje agresivnog ponašanja ili neprijateljstva na početku liječenja, kod svake prilagodbe doze, a potom najmanje svakih 6 mjeseci ili pri svakom posjetu. Liječnik mora procijeniti potrebu za prilagodbom režima liječenja kod bolesnika koji osjete promjene u ponašanju, imajući na umu da titracija doze na više ili niže, te prekid liječenja može biti primjeren. Može se razmotriti prekid liječenja.

Suicidalne sklonosti

Bolesnike kod kojih se pojave suicidalne ideje ili ponašanje tijekom liječenja ADHD-a, njihov liječnik odmah mora procijeniti. Potrebno je razmotriti egzacerbaciju podležeg psihijatrijskog stanja te moguću uzročnu ulogu liječenja metilfenidatom. Liječenje podležeg psihijatrijskog stanja može biti neophodno kao i uzeti u obzir potrebu prestanka liječenja metilfenidatom.

Tikovi

Metilfenidat je povezan s pojavom ili egzacerbacijom motornih i verbalnih tikova. Bilo je prijavljeno pogoršanje Touretteovog sindroma (vidjeti dio 4.8). Prije primjene metilfenidata potrebno je procijeniti obiteljsku anamnezu te klinički procijeniti tikove ili Tourettov sindrom. Bolesnike je potrebno kontinuirano pratiti na pojavu ili pogoršanje tikova tijekom liječenja metilfenidatom. **Praćenje je potrebno provoditi kod svake prilagodbe doze, a potom najmanje svakih 6 mjeseci ili pri svakoj posjeti.**

Anksioznost, agitacija ili napetost

U bolesnika liječenih metilfenidatom prijavljene su anksioznost, agitacija i napetost (vidjeti dio 4.8.). Metilfenidat je također povezan s pogoršanjem postojeće anksioznosti, agitacije ili napetosti. Anksioznost je dovela do prekida uzimanja metilfenidata u nekih bolesnika. Klinička procjena anksioznosti, agitacije ili napetosti potrebna je prije liječenja metilfenidatom, a **redovito praćenje bolesnika radi pojave ili pogoršanja ovih simptoma potrebno je tijekom liječenja kod svake prilagodbe doze i najmanje svakih 6 mjeseci ili pri svakoj posjeti.**

Oblici bipolarnog poremećaja

Posebnu pozornost potrebno je posvetiti bolesnicima kod kojih se ADHD liječi metilfenidatom, a istodobno boluju od bipolarnog poremećaja (uključujući Tip I bipolarni poremećaj ili druge oblike

bipolarnog poremećaja) zbog zabrinutosti od moguće precipitacije miješanih/maničnih epizoda kod takvih bolesnika. Prije početka liječenja metilfenidatom, bolesnici s postojećim depresivnim simptomima, potrebno je primjereno pregledati kao bi se odredilo imaju li rizik razvoja bipolarnog poremećaja. Ovaj pregled mora uključivati detalje psihijatrijske povijesti bolesti, uključujući obiteljsku anamnezu suicida, bipolarnog poremećaja i depresije. **Pozorno kontinuirano praćenje je esencijalno kod ovakvih bolesnika (vidjeti gore „psihijatrijski poremećaji“ i dio 4.2.). Tijekom liječenja, kod bolesnika je potrebno pratiti ove simptome kod svake prilagodbe doze, a potom najmanje svakih 6 mjeseci te pri svakoj posjeti.**

Rast

Umjereno smanjenje dobivanja na težini i usporeni rast prijavljeni su kod dugotrajne primjene metilfenidata kod djece. Smanjenje težine bilo je prijavljeno uz liječenje metilfenidatom u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Učinci metilfenidata na konačnu visinu i težinu trenutno su nepoznati i ispituju se.

Rast je potrebno pratiti tijekom liječenja metilfenidatom: visinu, težinu i apetit potrebno je bilježiti najmanje tijekom 6 mjeseci uz redovito bilježenje u grafikonu rasta. U bolesnika koji ne rastu ili ne dobivaju na visini i težini prema očekivanju može biti nužno prekinuti liječenje. U odraslih je potrebno redovito nadzirati težinu.

Napadaji

Metilfenidat se mora koristiti s oprezom kod bolesnika s epilepsijom. Metilfenidat može sniziti prag konvulzija u bolesnika s prethodnom anamnezom napadaja, u bolesnika s prethodnim abnormalnostima EEG-a bez napadaja i rijetko u bolesnika koji u povijesti bolesti nemaju zabilježene napadaje niti EEG abnormalnosti. Ako se učestalost napadaja povisi ili se pojave novi napadaji, potrebno je prestati s uzimanjem metilfenidata.

Prijapizam

Dugotrajne i bolne erekcije zabilježene su u vezi s lijekovima koji sadrže metilfenidat, uglavnom nakon što dođe do promjene u režimu liječenja metilfenidatom. Bolesnici kod kojih se javljaju abnormalno duge ili česte i bolne erekcije odmah trebaju zatražiti liječničku pomoć.

Primjena sa serotonergičkim lijekovima

Nakon istodobne primjene metilfenidata i serotonergičkih lijekova prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Ako je opravdana istodobna primjena metilfenidata sa serotonergičkim lijekovima, važno je brzo prepoznavanje simptoma serotoninskog sindroma. Ti simptomi mogu uključivati promjene stanja svijesti (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilni krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne nenormalnosti (npr. hiperrefleksiju, nedostatak koordinacije, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Metilfenidat se mora prestati primjenjivati što prije u slučaju sumnje na serotoninski sindrom.

Zlouporaba, pogrešna uporaba ili uporaba u različita svrhe

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog rizika od uporabe u različite svrhe, pogrešne uporabe ili zlouporabe metilfenidata.

Metilfenidat je potrebno davati s oprezom bolesnicima s poznatom ovisnošću o lijekovima ili s alkoholizmom, zbog moguće zlouporabe, pogrešne uporabe ili uporabe u različite svrhe.

Kronična zlouporaba može dovesti do izražene tolerancije i psihološke ovisnosti s različitim stupnjevima nenormalnog ponašanja. Može doći do psihotičnih epizoda, posebice kao odgovor na parenteralnu zlouporabu.

Kada se odlučuje o načinu liječenja ADHD u obzir je potrebno uzeti dob bolesnika, prisutnost rizičnih faktora za poremećaje koji mogu nastati primjenom djelatne tvari (poput komorbiditetnog opozicionog devijantnog ili konduktivnog poremećaja i bipolarnog poremećaja), prethodnu ili postojeću zlouporabu tvari. Potreban je oprez kod emocionalno nestabilnih bolesnika, poput onih koji u povijesti bolesti imaju ovisnosti o alkoholu, s obzirom da takvi bolesnici mogu samoinicijativno povećati dozu lijeka.

Za neke bolesnike s visokim rizikom od zlouporabe lijeka, metilfenidat ili drugi stimulansi ne mogu biti primjereni te je potrebno razmotriti liječenje bez stimulansa.

Ustezanje

Tijekom ukidanja lijeka potreban je stalni nadzor budući da može doći do otkrivanja depresije kao i kronične prekomjerne aktivnosti. Kod nekih će bolesnika biti potrebno dugotrajno praćenje.

Tijekom ukidanja lijeka potreban je stalni nadzor budući da može doći do teške depresije.

Umor

Metilfenidat se ne smije primjenjivati za prevenciju ili liječenje normalnog stanja umora.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadržava laktozu: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Izbor formulacije metilfenidata

Izbor formulacije lijeka koji sadržava metilfenidat mora biti prepušten liječniku specijalisti i procijenjen na individualnoj osnovi, a ovisno o namijenjenom trajanju učinka lijeka.

Provjera supstance

Ovaj lijek sadrži metilfenidat koji može prouzročiti lažno pozitivan laboratorijski rezultat na amfetamine, posebno kod imunoesej testiranja (engl. „*Immunoassay screen test*“). Sportaši moraju biti svjesni da ovaj lijek može uzrokovati pozitivnu reakciju na antidopinškim testiranjima.

Insuficijencija jetre ili bubrega

Nema iskustva u primjeni metilfenidata kod bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Hematološki učinci

Dugotrajni sigurnosni profil liječenja metilfenidatom nije u potpunosti poznat. U slučaju razvoja leukopenije, trombocitopenije, anemije ili drugih promjena uključujući one koji upućuju na ozbiljne poremećaje jetre ili bubrega, potrebno je razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Potencijal za opstrukciju probavnog sustava

Budući da je oblik tablete lijeka Concerta postojan i u probavnom sustavu se znatno ne mijenja, lijek se ne smije davati bolesnicima s postojećim teškim suženjem probavnog sustava (patološko ili jatrogeno) ili bolesnicima s disfagijom ili onima s znatnim poteškoćama pri gutanju tableta. Rijetko su kod bolesnika s poznatim suženjem (strikturom), zabilježeni opstruktivni simptomi povezani s gutanjem lijekova s produljenim oslobađanjem nepromjenjiva oblika.

Zbog produljenog oslobađanja, tablete Concerta smiju se davati samo bolesnicima koji mogu progutati cijelu tabletu. Bolesnicima je potrebno reći da tabletu Concerte moraju progutati cijelu uz pomoć tekućine. Tableta se ne smije žvakati, raspoloviti ili drobiti. Lijek se nalazi unutar omotača koji se ne resorbira, a dizajniran je za kontroliranu brzinu oslobađanja. Omotač tablete se eliminira iz tijela; bolesnici se ne smiju zabrinuti ako povremeno u stolici opaze nešto što nalikuje tableti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Utjecaj metilfenidata na koncentraciju istodobno primijenjenih lijekova u plazmi nije poznat. Stoga, preporučuje se oprez pri kombinaciji metilfenidata s drugim lijekovima, posebice onima s uskom terapijskom širinom.

Metilfenidat se ne metabolizira putem citokroma P450 u klinički značajnom opsegu. Za induktore ili inhibitore citokroma P450 se ne očekuje da imaju značajan učinak na farmakokinetiku metilfenidata. Posljedično, d- i l- enantiomeri metilfenidata ne inhibiraju značajno citokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A.

Unatoč tome postoje izvještaji koji ukazuju na to da metilfenidat može inhibirati metabolizam kumarinskih antikoagulanata, antiepileptika (npr. fenobarbital, fenitoin, primidon) i nekih antidepresiva (tricikličkih i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina). Kada se započinje ili prekida liječenje s metilfenidatom, može biti neophodno prilagoditi doziranje ovih lijekova koji se već primjenjuju i imaju postignutu koncentraciju u plazmi (ili za kumarin vrijeme koagulacije).

Farmakodinamičke interakcije

Antihipertenzivni lijekovi

Metilfenidat može smanjiti učinkovitost lijekova za liječenje hipertenzije.

Primjena s lijekovima za povišenje krvnog tlaka

Oprez je potreban kod bolesnika koji se liječe metilfenidatom i istodobno uzimaju bilo koji drugi lijek koji povišuje krvni tlak (vidjeti dio o srčanim i krvožilnim i cerebrovaskularnim stanjima u dijelu 4.4.).

Zbog moguće hipertenzivne krize, metilfenidat je kontraindiciran kod bolesnika koji se liječe (trenutno ili tijekom prethodna 2 tjedna) s neselektivnim, ireverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3.)

Primjena s alkoholom

Alkohol može uzrokovati egzacerbaciju nuspojava SŽS-a koje uzrokuju lijekovi iz grupe psihostimulansa, uključujući metilfenidat. *In vitro* podaci ukazuju na to da koncentracija alkohola viša od 10% povećava kumulativno oslobađanje metilfenidata iz Concerta tableta. Klinički značaj ovih nalaza na izloženost metilfenidatu nakon uzimanja lijeka Concerta kroz usta u kombinaciji s alkoholom nije poznata. Zbog toga se savjetuje da se bolesnici suzdrže od alkohola tijekom liječenja.

Serotonergički lijekovi

Nakon istodobne primjene metilfenidata i serotonergičkih lijekova prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Ako je opravdana istodobna primjena metilfenidata sa serotonergičkim lijekovima, važno je brzo prepoznavanje simptoma serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4.). Metilfenidat se mora prestati primjenjivati što prije u slučaju sumnje na serotoninski sindrom.

Primjena s halogeniranim anestetikima

Postoji rizik od iznenadnog povećanja tlaka i srčane frekvencije tijekom kirurškog zahvata. Ako se planira kirurški zahvat, liječenje metilfenidatom se ne smije provoditi na dan zahvata.

Primjena s alfa-2 agonistima centralnog djelovanja (npr. klonidin)

Ozbiljne nuspojave, uključujući iznenadnu smrt, bile su prijavljene uz istodobnu primjenu metilfenidata i klonidina. Sigurnost dugotrajne primjene metilfenidata u kombinaciji s klonidinom ili drugim alfa-2 agonistima centralnog djelovanja nije sustavno procijenjena.

Primjena s dopaminergičkim lijekovima

Potreban je oprez kada se metilfenidat primjenjuje s dopaminergičkim lijekovima, uključujući antipsihotike. Obzirom na to da metilfenidat povećava ekstracelularni nivo dopamina, metilfenidat može biti povezan s farmakodinamičkim interakcijama kada se primjenjuje istodobno s izravnim i neizravnim agonistima dopamina (uključujući DOPA i tricikličke antidepresive) ili s dopaminskim antagonistima uključujući antipsihotike.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz kohortnog ispitivanja koje je obuhvatilo ukupno približno 3400 trudnoća izloženih u prvom tromjesečju ne ukazuju na povećan rizik od ukupnih urođenih mana. Postojao je mali porast pojave srčanih malformacija (udruženi prilagođeni relativni rizik 1,3; 95%-tni interval pouzdanosti 1,0-1,6) što odgovara broju od 3 dodatna novorođenčeta rođena s urođenim srčanim malformacijama na svakih 1000 žena koje su primale metilfenidat tijekom prvog tromjesečja trudnoće, u usporedbi s trudnoćama kod kojih nije bilo izloženosti metilfenidatu.

Slučajevi neonatalne kardio-respiratorne toksičnosti, posebno fetalna tahikardija i respiratorni distress, zabilježeni su u spontanim prijavama.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri toksičnim dozama za majku. (vidjeti dio 5.3.).

Metilfenidat se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće osim u slučaju kada je donesena klinička procjena pri kojoj odgoda liječenja može predstavljati veći rizik na trudnoću.

Dojenje

Metilfenidat se izlučuje u majčino mlijeko. Na temelju izvještaja dobivenih analizom uzoraka mlijeka od 5 majki dojlja, koncentracije metilfenidata u majčinom mlijeku rezultirale su dozama za dojenčad od 0,16% do 0,7% doze prilagođene težini majke, i omjeru mlijeka prema majčinoj plazmi u rasponu između 1,1 i 2,7.

Prijavljen je jedan slučaj nespecifičnog gubitka težine kod dojenčeta tijekom perioda izloženosti lijeku uz oporavak i dobitak na tjelesnoj težini nakon što je majka prekinula liječenje metilfenidatom. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/uzdržati se od liječenja metilfenidatom uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci u ljudi o učinku metilfenidata na plodnost. U nekliničkim ispitivanjima nisu primijećeni relevantni učinci.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metilfenidat može izazvati omaglicu, omamljenost i poremećaje vida uključujući poteškoće s akomodacijom, diplopiju i zamagljen vid. Može imati umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno upozoriti na moguće nuspojave te ih savjetovati, da ukoliko do njih dođe, izbjegavaju potencijalno opasne aktivnosti poput vožnje ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U tablici niže prikazane su sve nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja u djece, adolescenata i odraslih i tijekom post marketinških spontanih prijava s Concertom, te one koje su bile prijavljene s drugim formulacijama metilfenidatklorida. Ako je učestalost nuspojava s Concertom i metilfenidatom bila različita, u obzir se uzela veća učestalost iz obje baze podataka.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima (MedDRA klasifikacija organskih sustava) i učestalosti. Prema učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave					
	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava [#] , sinusitis [#]				
Poremećaji krvi i limfnog sustava					anemija [†] , leukopenija [†] , trombocitopenija, trombocitopenična purpura	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti poput angioneurotskog edema, anafilaktičnih reakcija, otekline aurikularnog područja, bulozna stanja, ekfolijativna stanja, urtikarije, pruritus, osipi i erupcije			
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija i smanjen apetit [†] , umjereno smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini i visini tijekom produljene primjene kod djece*				
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, nervoza	afektivna labilnost, agresivnost*, agitacija*, anksioznost* [†] , depresija* [#] , iritabilnost, abnormalno ponašanje, promjene raspoloženja, tikovi*, inicijalna insomnija [#] , depresivno	psihotični poremećaji*, auditorne, vizualne i taktilne halucinacije*, ljutnja, suicidalne ideje*, promijenjeno raspoloženje, nemir [†] , suženje, pogoršanje	manija* [†] , dezorijentacija, poremećaj libida, stanje konfuzije [†] ,	pokušaj suicida (uključujući izvršen suicid)* [†] , prolazno depresivno raspoloženje*, abnormalno razmišljanje, apatija [†] , ponavljajuće ponašanje, prefokusiranje	deluzije* [†] , poremećaj misli*, ovisnost, slučajevi zlorabe i ovisnosti bili su prijavljeni ali češće s formulacijama trenutnog oslobađanja

		raspoloženje [#] , smanjen libido [#] , tenzija ^{#, ^} , bruksizam [,] , napadaj panike [#]	postojećih tikova Tourettovog sindroma*, logoreja hipervigilnost, poremećaj spavanja			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, diskinezija, psihomotorna hiperaktivnost, somnolencija, parestezija [#] , tenzijska glavobolja [#]	sedacija, tremor [†] letargija [#]		konvulzije, koreoatetoidni pokreti, reverzibilni neurološki ishemički deficit, neuroleptički maligni sindrom (NMS prijave su bile slabo dokumentirane i u većini slučajeva bolesnik je primao i druge lijekove tako da je uloga metilfenidata nejasna)	cerebrovaskularni poremećaji* [†] (uključuju vaskulitis, cerebralna krvarenja, cerebrovaskularne događaje, cerebralni arteritis, cerebralne okluzije) konvulzije, "Grand mal" konvulzije, migrena [†] , disfemija
Poremećaji oka		poremećaj akomodacije oka [#]	zamućen vid [†] , suho oko [#]	poteškoće u vidnoj akomodaciji, oštećenje vida, diplopija		midrijaza
Poremećaji uha i labirinta		vertigo [#]				
Srčani poremećaji*		aritmija, tahikardija, palpitacije	bol u prsima	angina pektoris	srčani arrest, infarkt miokarda	supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole [†] , ekstrasistole [†]
Krvožilni poremećaji*		hipertenzija	nalet vrućine [#]		cerebralni arteritis i/ili okluzija, periferna hladnoća, Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i		kašalj, orofaringealna bol	dispneja [†]			epistaksa

sredoprjsja						
Poremećaji probavnog sustava		bol u gornjem abdomenu, proljev, mučnina [†] , nelagoda u abdomenu, povraćanje, suha usta [†] , dispepsija [#]	konstipacija [†]			
Poremećaji jetre i žuči		povišena alanin aminotransferaza [#]	povišeni enzimi jetre		abnormalan rad jetre uključujući akutno zatajenje jetre i jetrenu komu, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bilirubin u krvi [†]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija, pruritus, osip, urtikarija, hiperhidroza [†]	angioneurotski edem, bulozna stanja, ekfolijativna stanja	makularni osip, eritem	multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, osip izazvan lijekom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, mišićna napetost [#] , mišićni spazmi [#]	mijalgija [†] , mišićni trzaji		mišićni grčevi	trizmus [^]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			hematurija polakiurija			inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija [#]		ginekomastija		Prijapizam, povećana i produljena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, usporen rast tijekom produljene primjena kod djece*, umor [†] , razdražljivost [#] , osjećaj nerвозe [#] , astenija [#] , žeđ [#]	bol u prsima		iznenadna srčana smrt*	nelagoda u prsima [†] , hiperpireksija
Pretrage		promjene krvnog tlaka i srčane frekvencije (uobičajeno porast), gubitak na težini*	šum srca*		smanjeni trombociti, abnormalan nalaz leukocita	

*vidjeti dio 4.4.

Učestalost izvedena iz kliničkih ispitivanja odraslih, a ne iz podataka iz ispitivanja kod djece i adolescenata; može također biti relevantno za djecu i adolescente.

* Nuspojave lijeka iz kliničkih ispitivanja kod odraslih bolesnika koje su prijavljene s većom učestalošću nego kod djece i adolescenata.

^ Učestalosti izvedena iz ispitivanja ADHD-a u odraslih (u pedijatrijskim ispitivanjima nije bilo zabilježenih slučajeva)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Kod liječenja predoziranih bolesnika, potrebno je uzeti u obzir produljeno oslobađanje metilfenidata u formulacijama s produljenim djelovanjem.

Znakovi i simptomi

Znakovi i simptomi akutnog predoziranja metilfenidatom, prvenstveno su posljedica prevelike stimulacije središnjeg živčanog sustava i prekomjernog simpatomimetičkog učinka, a mogu uključivati slijedeće: povraćanje, agitaciju, tremor, hiperrefleksiju, trzanje mišića, konvulzije (nakon kojih može slijediti koma), euforiju, konfuziju, halucinacije, delirij, znojenje, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, hiperpireksiju, tahikardiju, palpitacije, srčane aritmije, hipertenziju, midrijazu i suhoću sluznice.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot kod predoziranja metilfenidatom.

Liječenje se sastoji od odgovarajućih suportivnih mjera.

Bolesnik se mora zaštititi od samoozljeđivanja i od vanjskih podražaja koji bi pogoršali već prisutnu pretjeranu stimulaciju. Djelotvornost aktivnog ugljena nije ustanovljena.

Nužna je intenzivna skrb za održavanje odgovarajuće cirkulacije i izmjene plinova; kod hiperpireksije mogu biti potrebni vanjski postupci hlađenja.

Učinkovitost peritonejske dijalize ili vantjelesne hemodijalize kod predoziranja metilfenidatom nije utvrđena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici, simpatomimetici koji djeluju centralno: ATK oznaka: N06BA04

Mehanizam djelovanja

Metilfenidat HCl je blagi stimulans središnjeg živčanog sustava (SŽS). Nije poznat način terapijskog

djelovanja kod poremećaja hiperaktivnosti s deficitom pažnje (ADHD). Smatra se da metilfenidat blokira ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina u presinaptičkom neuronu i povećava oslobađanje tih monoamina u izvanneuronskom prostoru. Metilfenidat je racemična smjesa koja se sastoji od d- i l-izomera, a d-izomer je farmakološki aktivniji od l-izomera.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djeca

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima, Concerta je procijenjena kod 321 pedijatrijska bolesnika koji su prethodno bili stabilizirani metilfenidatom s trenutnim oslobađanjem, te kod 95 pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni metilfenidatom s trenutnim oslobađanjem.

Klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazala su da se učinci Concerte zadržali do 12 sati nakon primjene, kada se lijek uzimao jedanput dnevno, ujutro.

Odrasli

Kratkotrajna djelotvornost Concerte dokazana je u rasponu doza od 18 do 72 mg/dan. U pet dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od 5 do 13 tjedana procijenjene su 1523 odrasle osobe s ADHD-om u dobi od 18 do 65 godina. Concerta se ocjenjivala u 2 ispitivanja primjene fiksnih doza i 3 ispitivanja primjene fleksibilnih doza, u kojima su se za ocjenu težine simptoma ADHD-a kod odraslih koristile metode utemeljene na 4. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition, DSM-IV*). U dvama ispitivanjima primjene fiksnih doza, Connerova ljestvica za ocjenu ADHD-a u odraslih (engl. *Conner's Adult ADHD Rating Scale, CAARS*) pokazala je smanjenje ukupnog rezultata za simptome ADHD-a, koje ukazuje na poboljšanje težine simptoma ADHD-a, od početka ispitivanja do završetka dvostruko slijepog razdoblja liječenja. U jednom ispitivanju primjene fiksnih doza sve razine doza Concerte omogućile su klinički značajno veću kontrolu simptoma ($p < 0,05$ za sve razine doza) u odnosu na placebo, što je utvrđeno na temelju smanjenja ukupnog CAARS rezultata. U drugom je ispitivanju primjene fiksnih doza skupina liječena Concertom u dozi od 72 mg/dan, ali ne Concertom u dozi od 54 mg/dan, pokazala je statističku značajnost u odnosu na placebo s obzirom na smanjenje ukupnog CAARS rezultata za simptome ADHD-a od početka ispitivanja do završetka dvostruko slijepog liječenja među odraslim ispitanicima s ADHD-om (p -vrijednost 0,0024).

U dvama ispitivanjima primjene fleksibilnih doza, srednja vrijednost promjene najmanjih kvadrata ukupnog rezultata na ljestvici za ispitivačevu ocjenu simptoma ADHD-a u odraslih (engl. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale, AISRS*) od početka do završetka ispitivanja bila je statistički značajna (1. ispitivanje: $p = 0,012$; 2. ispitivanje: $p < 0,001$) uz liječenje konačnom dozom Concerte u odnosu na placebo (1. ispitivanje: -10,6 za lijek Concerta naspram -6,8 za placebo; 2. ispitivanje: -16,9 za lijek Concerta naspram -12,0 za placebo). U trećem ispitivanju primjene fleksibilnih doza Concerta je omogućila klinički značajno veću kontrolu simptoma ($p < 0,0001$) u odnosu na placebo, što je utvrđeno na temelju smanjenja ukupnog CAARS rezultata. Srednja vrijednost promjene najmanjih kvadrata od početka do finalne posjete (8. tjedan) ukupnog rezultata ADHD simptoma CAARS-O:SV je bio -10,9 u Concerta skupini i -6,9 u placebo skupini (temeljeno na populaciji namijenjenoj za liječenje).

U 2. ispitivanju fleksibilne doze, opseg poboljšanja ukupnog rezultata na ljestvici za ispitivačevu ocjenu simptoma ADHD-a u odraslih bio je statistički veći u skupini s lijekom Concerta nego u placebo skupini ($p = 0,0037$). Srednja vrijednost razlike najmanjih kvadrata (95% CI) od placebo bila je -5,3 (-8,9, -1,7). U 3. ispitivanju fleksibilne doze, opseg poboljšanja u CAARS-O:SV rezultatima bio je statistički veći u skupini s lijekom Concerta nego u placebo skupini ($p = 0,0063$). Srednja vrijednost razlike najmanjih kvadrata (95% CI) od placebo bila je -3,9 (-6,6, -1,1).

Odrasli liječeni lijekom Concerta u četiri dugotrajna otvorena ispitivanja kroz 6 do 12 mjeseci pokazali su poboljšanje u svim procijenjenim završnih točkama djelotvornosti koje su procijenjene, ukazujući na stabilne učinke tijekom vremena na redukciju simptoma ADHD-a. U jednom otvorenom ispitivanju primjene u kliničkoj praksi liječenje Concertom u trajanju do 9 mjeseci poboljšalo je početne srednje vrijednosti rezultata na ljestvici za opću ocjenu djelotvornosti i prema ocjeni bolesnika i prema ocjeni ispitivača. U drugom su ispitivanju, u kojem su odrasli s ADHD-om primali Concertu tijekom razdoblja do 1 godine, i to u srednjoj konačnoj dozi od 67,4 mg na dan, opažena klinički važna poboljšanja ukupnog AISRS rezultata od početka ispitivanja, pri čemu je srednja vrijednost promjene pri završnom posjetu iznosila -18,7 bodova. U trećem dugoročnom ispitivanju u trajanju od 48 tjedana odrasli s ADHD-om koji su primali Concertu u srednjoj konačnoj dozi od 46,6 mg na dan ostvarili su promjenu srednjeg ukupnog CAARS rezultata za simptome ADHD-a prema DSM-IV kriterijima za 17,2 boda od početka do završetka ispitivanja. U četvrtom ispitivanju Concerta se ispitivala u 52-tjednom, otvorenom ispitivanju u ispitanika koji su prethodno dovršili kratkoročno placebo kontrolirano ispitivanje i kratkoročni otvoreni produžetak ispitivanja. U odraslih s ADHD-om koji su primali Concertu u srednjoj konačnoj dozi od 53,8 mg na dan zabilježeni su stabilni učinci lijeka na ublažavanje simptoma ADHD-a tijekom vremena. CAARS rezultat prema ocjeni ispitivača poboljšavao se tijekom cijelog razdoblja otvorenog liječenja i bio je niži na kraju ispitivanja (srednja vrijednost smanjenja za 1,9 bodova od početne vrijednosti).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metilfenidat se lako apsorbira. Nakon oralne primjene Concerte u odraslih, vanjski sloj lijeka se rastapa, čime se postiže inicijalna maksimalna koncentracija lijeka za oko 1 do 2 sata. Metilfenidat koji se nalazi u unutarnja dva sloja lijeka postupno se otpušta tijekom nekoliko sljedećih sati. Vršna koncentracija u plazmi postiže se za oko 6 do 8 sati nakon čega se koncentracija metilfenidata postupno počinje smanjivati. Primjenom Concerte jednom dnevno, smanjuje se fluktuacija koncentracije metilfenidata u plazmi (između maksimalne i minimalne) koja je povezana s primjenom metilfenidatnih lijekova s trenutnim otpuštanjem uz primjenu tri puta dnevno. Omjer apsorpcije Concerte primijenjene jednom dnevno, usporediv je s omjerom apsorpcije klasičnih preparata s trenutnim oslobađanjem.

Nakon primjene Concerte 18 mg jednom dnevno kod 36 odraslih, srednji farmakokinetički parametri bili su: C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/mL), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/mL) i $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Nisu zabilježene razlike u farmakokinetici Concerte nakon jednokratne ili ponovljenih doza uz primjenu jednom dnevno, što ukazuje da nema značajne akumulacije lijeka. Vrijednosti AUC i $t_{1/2}$ kod ponovljenog doziranja uz primjenu jednom dnevno slične su onima dobivenim kod primjene prve doze Concerte 18 mg.

Nakon primjene Concerte u jednokratnim dozama od 18 do 72 mg/dan kod odraslih vrijednost metilfenidata C_{max} i AUC_{inf} bile su proporcionalne dozi.

Distribucija

Koncentracija metilfenidata u plazmi nakon oralne primjene kod odraslih, pada bieksponecijalno. Poluvrijeme metilfenidata u odraslih nakon peroralne primjene Concerte je bio približno 3,5 h. Približan omjer vezanja metilfenidata i njegovih metabolita na proteine je 15%. Prividni volumen raspodjele metilfenidata je približno 13 litara/kg.

Biotransformacija

Kod ljudi, metilfenidat se primarno metabolizira de-esterifikacijom u alfa-fenil-piperidin octenu kiselinu

(PPA, približno 50-struki nivo nepromijenjene tvari) koja ima malo ili uopće nema farmakološkog djelovanja. U odraslih, metabolizam Concerte primijenjene jednom dnevno, procijenjen metaboliziranjem u PPA sličan je kao kod metilfenidata primijenjenog tri puta dnevno. Metabolizam Concerte primijenjene jednom dnevno, jednokratno i ponovljenim dozama je sličan.

Eliminacija

Nakon primjene Concerte kod odraslih, poluvrijeme eliminacije metilfenidata iznosi približno 3,5 sata. Nakon oralne primjene, oko 90% doze se izlučuje urinom, a 1-3% stolicom, kao metaboliti u roku od 48 do 96 sati. Male količine nepromijenjenog metilfenidata su primijećene u urinu (manje od 1%). Glavni urinarni metabolit je alfa-fenil-piperidin octena kiselina (60-90%).

Nakon oralne primjene radiooznačenog metilfenidata u ljudi, oko 90% radioaktivnosti je prisutno u mokraći. Glavni metabolit u urinu bio je PPA, što približno odgovara 80% doze.

Učinak hrane

Kod primjene Concerte kod bolesnika na prazan želudac ili bolesnika koji su prethodno imali doručak s visokim udjelom masnoće nije bilo razlike niti u farmakokinetici niti farmakodinamici.

Posebne populacije

Spol

U zdravih odraslih ljudi, srednje AUC_{inf} vrijednosti prilagođene doze za Concertu bile su 36,7 ng.h/mL u muškaraca i 37,1 ng.h/mL u žena, a između dviju grupa nisu uočene razlike.

Rasa

U zdravih odraslih osoba koje su uzimale Concertu, AUC_{inf} prilagođen dozi je bio konzistentan u svim etničkim skupinama; međutim, postoji mogućnost da veličina uzorka nije bila dovoljna kako bi se mogle utvrditi etničke varijacije u farmakokinetici.

Dob

Farmakokinetika Concerte nije ispitivana u djece mlađe od 6 godina. Kod djece od 7-12 godina, farmakokinetika Concerte nakon 18, 36 i 54 mg je bila (srednja \pm SD): C_{max} 6,0 \pm 1,3, 11,3 \pm 2,6, i 15,0 \pm 3,8 ng/mL, odnosno, T_{max} 9,4 \pm 0,02, 8,1 \pm 1,1, 9,1 \pm 2,5 h, odnosno, i $AUC_{0-11,5}$ 50,4 \pm 7,8, 87,7 \pm 18,2, 121,5 \pm 37,3 ng.h/ml.

Insuficijencija bubrega

Nema iskustva s primjenom Concerte u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Nakon oralne primjene radiooznačenog metilfenidata u ljudi, metilfenidat se ekstenzivno metabolizirao i približno 80% radioaktivnosti je izlučeno putem urina u obliku PPA. Budući da bubrežni klirens nije važan put za klirens metilfenidata, očekuje se da bubrežna insuficijencija može imati mali utjecaj na farmakokinetiku Concerte.

Insuficijencija jetre

Nema iskustva s primjenom Concerte u bolesnika s insuficijencijom jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

U ispitivanjima kancerogenosti u životnom ciklusu štakora i miševa, primijećen je povećan broj tumora jetre samo u mužjaka miševa. Značaj tog nalaza za ljude je nepoznat.

Metilfenidat nije utjecao na reproduktivnu učinkovitost ili plodnost pri niskim višestrukim povećanjima kliničke doze.

Trudnoća-embrionalni/fetalni razvoj

Metilfenidat se ne smatra teratogenim u štakora i zečeva. Fetalna toksičnost (npr. totalni gubitak legla) i toksičnost majke primijećena je kod štakora pri toksičnim dozama za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

butilhidroksitoluen (E321)
celulozaacetat
hipromeloza (E464)
fosfatna kiselina, koncentrirana
poloksamer 188
polietilenoksidi 200K i 7000K
povidon K29-32
natrijev klorid
stearatna kiselina
sukcinatna kiselina
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin

Prozirni sloj

karnauba vosak
hipromeloza (E464)
makrogol 400

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
hipromeloza (E464)

propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s uložnim jednim ili dva sredstva za sušenje sa silicijevim gelom.

30 tableta s produljenim oslobađanjem

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Johnson & Johnson S.E. d.o.o., Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-413338677

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.listopada 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. travnja 2023.