

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ Δ

Concerta[®], 18mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ Δ

Concerta[®], 36mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: metilfenidat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (18 mg):

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 18 mg metilfenidat-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 6,5 mg laktoze.

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (36 mg):

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 36 mg metilfenidat-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 16,7 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (18 mg):

Tablete oblika kapsule, žute boje sa odštampanom oznakom „alza 18“ na jednoj strani crnim mastilom.

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (36 mg):

Tablete oblika kapsule, bele boje sa odštampanom oznakom „alza 36“ na jednoj strani crnim mastilom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkinetički sindrom sa poremećajem pažnje (engl. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD*)

Lek Concerta je indikovao kao deo sveobuhvatnog programa lečenja hiperkinetičkog sindroma sa poremećajem pažnje (ADHD) kod dece uzrasta 6 godina i starije i kod odraslih, kada se nefarmakološke mere pokažu nedovoljnim.

Terapiju mora započeti i nadgledati lekar specijalista za lečenje ADHD-a, kao što je specijalista pedijatrije, psihijatar za decu i adolescente ili psihijatar za odrasle.

Poseban dijagnostički pristup za ADHD kod dece

Dijagnoza se mora postaviti prema trenutnim DSM kriterijumima ili MKB smernicama i treba da se zasniva na kompletnoj istoriji bolesti i proceni pacijenta. Poželjna je potvrda treće strane i dijagnoza se ne može postaviti isključivo na osnovu prisustva jednog ili više simptoma.

Specifična etiologija ovog sindroma je nepoznata, i ne postoji jedinstveni dijagnostički test. Odgovarajuća dijagnoza zahteva primenu medicinskih i specijalnih psiholoških, edukativnih i socijalnih metoda.

Opšti sveobuhvatni program lečenja obično obuhvata psihološke, edukativne i socijalne mere, kao i farmakoterapiju u cilju stabilizacije dece sa poremećajem ponašanja koji se karakteriše simptomima koji u istoriji bolesti mogu uključivati hronično kratak interval pažnje, odvlačenje pažnje, emocionalnu labilnost, impulsivnost, umerenu do tešku hiperaktivnost, male neurološke znake i izmenjen EEG nalaz. Sposobnost za učenje može ili ne mora biti oštećena.

Lečenje metilfenidatom nije indikovano kod sve dece sa hiperkinetičkim sindromom sa poremećajem pažnje (ADHD) i odluka da se lek upotrebi mora se zasnivati na veoma detaljnoj proceni težine i hroničnosti simptoma koje dete ima, i to u odnosu na uzrast deteta.

Odgovarajuće edukativne mere su od elementarnog značaja, a psihosocijalne intervencije su uglavnom neophodne. Kada se pokaže da su opšte korektivne mere nedovoljne za lečenje, odluka o propisivanju stimulansa se mora doneti na osnovu rigorozne procene težine simptoma koji su se javili kod deteta. Upotreba metilfenidata treba uvek da bude u skladu sa odobrenom indikacijom i na osnovu vodiča za propisivanje/dijagnostiku.

Poseban dijagnostički pristup za ADHD kod odraslih

Dijagnoza se mora postaviti prema trenutnim DSM kriterijumima ili MKB smernicama i treba da se zasniva na kompletnoj istoriji bolesti i proceni pacijenta.

Specifična etiologija ovog sindroma je nepoznata i ne postoji jedinstven dijagnostički test. Odrasli sa ADHD-om imaju obrasce simptoma koje karakterišu nemir, nestrpljivost i nedostatak pažnje.

Simptomi kao što je hiperaktivnost imaju tendenciju da se smanjuju tokom godina, verovatno zbog adaptacije, neurološkog razvoja i samolečenja. Simptomi nedostatka pažnje su izraženiji i imaju veći uticaj na odrasle osobe sa ADHD-om. Dijagnoza kod odraslih treba da uključuje strukturirani intervju sa pacijentom kako bi se utvrdili trenutni simptomi. Neophodno je prethodno postojanje ADHD-a u detinjstvu što se mora utvrditi retrospektivno (prema kartonima pacijenata ili, ako nisu dostupni, uz pomoć odgovarajućih i strukturiranih upitnika ili intervju). Poželjna je potvrda dijagnoze od treće strane i lečenje ne treba započinjati ako se simptomi ADHD-a u detinjstvu ne mogu pouzdano potvrditi. Dijagnozu ne treba postavljati samo na osnovu jednog ili više simptoma. Odluka o upotrebi stimulansa kod odraslih mora biti na osnovu veoma temeljne procene i dijagnoza treba da obuhvati umereno ili teško funkcionalno oštećenje u najmanje 2 okruženja (na primer, društveno, akademsko i/ili profesionalno funkcionisanje), koje utiče na nekoliko aspekata života pojedinca.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora započeti i nadgledati lekar specijalista za lečenje ADHD kao što je specijalista pedijatrije, psihijatar za decu i adolescente ili psihijatar za odrasle.

Pregledi pre početka terapije

Pre propisivanja leka kod odraslih koji prvi put uzimaju lek Concerta, i ako to zahteva klinička praksa na nacionalnom nivou, pre uvođenja terapije zatražiti mišljenje kardiologa u cilju provere odsustva kardiovaskularnih kontraindikacija.

Pre propisivanja leka, neophodno je da se sprovede osnovna procena kardiovaskularnog statusa pacijenta uključujući krvni pritisak i srčanu frekvencu. U celokupnoj istoriji bolesti treba da bude dokumentovana istovremena primena drugih lekova, medicinski i psihijatrijski poremećaji ili simptomi u prošlosti i sadašnjosti, porodična istorija bolesti iznenadnih srčanih/neobjašnjenih smrti i precizno vođenje grafikona rasta visine i telesne mase u periodu pre terapije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Praćenje pacijenta tokom terapije

Tokom terapije potrebno je kontinuirano pratiti rast, psihički i kardiovaskularni status (videti odeljak 4.4).

- Krvni pritisak i puls treba zabeležiti na percentilnim krivama prilikom svakog prilagođavanja doze, a zatim na najmanje svakih 6 meseci;
- Visinu, telesnu masu i apetit kod dece je potrebno zabeležiti najmanje na 6 meseci, kao i beležiti rast na grafikonu;
- Potrebno je redovno beležiti telesnu masu kod odraslih;
- Razvoj novih ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja treba pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze, a nakon toga na najmanje svakih 6 meseci i prilikom svake posete.

Pacijente treba pratiti i zbog rizika od upotrebe leka u različite svrhe, pogrešne primene i zloupotrebe metilfenidata.

Titracija doze

Pažljiva titracija doze je neophodna na početku terapije metilfenidatom. Doziranje treba započeti sa najmanjom mogućom dozom.

Doziranje se može prilagođavati povećanjem doze za po 18mg. Uopšteno, prilagođavanje doziranja se može vršiti u aproksimativno nedeljnim intervalima.

Maksimalna dnevna doza leka Concerta je 54 mg kod dece.

Maksimalna dnevna doza leka Concerta je 72 mg kod odraslih.

Doziranje

Deca

Deca kod kojih se prvi put primenjuje metilfenidat: Lek Concerta ne mora biti indikovano kod sve dece sa hiperkinetičkim sindromom sa poremećajem pažnje. Manje doze metilfenidata u formulacijama sa kratkim delovanjem, mogu biti dovoljne za lečenje dece koja prvi put dobijaju metilfenidat. Trenutno, na tržištu Srbije nema dostupnih formulacija metilfenidata sa kratkim delovanjem. Pažljiva titracija doze od strane nadležnog lekara je potrebna kako bi se izbegle nepotrebno velike doze metilfenidata. Preporučena početna doza leka Concerta za decu koja trenutno ne uzimaju metilfenidat ili za decu koja uzimaju druge stimulanse je 18 mg jednom dnevno.

Odrasli

Odrasli kod kojih se prvi put primenjuje metilfenidat: Lek Concerta ne mora biti indikovano kod svih odraslih sa hiperkinetičkim sindromom sa poremećajem pažnje. Manje doze metilfenidata u formulacijama sa kratkim delovanjem, mogu biti dovoljne za lečenje odraslih koji prvi put dobijaju metilfenidat. Trenutno, na tržištu Srbije nema dostupnih formulacija metilfenidata sa kratkim delovanjem. Pažljiva titracija doze od strane nadležnog lekara je potrebna kako bi se izbegle

nepotrebno velike doze metilfenidata. Preporučena početna doza leka Concerta za odrasle koji trenutno ne uzimaju metilfenidat ili za odrasle koji uzimaju druge stimulanse je 18 mg jednom dnevno.

Pacijenti koji trenutno uzimaju metilfenidat: Preporučena doza leka Concerta za pacijente koji su trenutno na terapiji metilfenidatom tri puta dnevno u dozama od 15 do 60 mg/dan, date su u Tabeli 1. Preporuke o doziranju su zasnovane na trenutnom režimu doziranja i kliničkoj proceni.

Tabela 1. Preporučena doza za prelazak sa drugih režima primene metilfenidat-hidrohlorida, ukoliko su dostupni, na terapiju lekom Concerta

Prethodna dnevna doza metilfenidat-hidrohlorida	Preporučena doza leka Concerta
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

Ukoliko nema poboljšanja nakon jednomesečnog odgovarajućeg prilagođavanja doze, terapiju ovim lekom treba prekinuti.

Dugotrajna upotreba (više od 12 meseci)

Bezbednost i efikasnost dugotrajne upotrebe metilfenidata nije sistematski procenjivana u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Terapija metilfenidatom nije i ne sme da bude nedefinisane dužine trajanja. Kod dece i adolescenata, terapija metilfenidatom se uglavnom isključuje tokom ili nakon puberteta. Lekar koji odluči da primenjuje metilfenidat kod pacijenata sa ADHD-om u produženom periodu (više od 12 meseci) treba da periodično ponovo procenjuje dugotrajnu korist leka od terapije, individualno za svakog pacijenta, sa probnim periodima bez leka, da bi procenio funkcionisanje pacijenta bez farmakoterapije. Preporučuje se da se lečenje metilfenidatom prekine najmanje jednom godišnje da bi se procenilo stanje pacijenta (za decu, poželjno je tokom školskih raspusta). Poboljšanje se može održati i kada je lek privremeno ili trajno ukinut.

Smanjenje doza i prekid uzimanja leka

Terapija se mora prekinuti ako se simptomi ne poboljšaju nakon adekvatnog prilagođavanja doze u toku jednog meseca. Ukoliko se javi paradoksalno pogoršanje simptoma ili drugi ozbiljni neželjeni događaji, dozu treba smanjiti ili je potrebno obustaviti primenu leka.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Metilfenidat se ne sme upotrebljavati kod starijih osoba. Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u ovoj starosnoj grupi. Lek Concerta nije ispitivana kod ADHD-a kod pacijenata starijih od 65 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Metilfenidat nije bio ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Metilfenidat nije bio ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Deca mlađa od 6 godina

Metilfenidat se ne sme upotrebljavati kod dece mlađe od 6 godina. Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u ovoj starosnoj grupi.

Način primene

Lek Concerta je za oralnu upotrebu, uzima jednom dnevno, ujutru.

Lek Concerta se može uzimati sa ili bez hrane (videti odeljak 5.2).

Tablete leka Concerta se moraju progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti i ne smeju se žvakati, deliti ili mrviti (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metilfenidat ili na bilo koji od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Glaukom.
- Feohromocitom.
- Tokom terapije sa neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO) ili unutar najmanje 14 dana nakon prekida terapije ovim lekovima zbog rizika od nastanka hipertenzivne krize (videti odeljak 4.5).
- Hipertireoidizam ili tireotoksikoza.
- Dijagnoza ili istorija bolesti teške depresije, anoreksija nervoza/anoreksični poremećaji, suicidalne namere, psihotični simptomi, teški poremećaji raspoloženja, manija, shizofrenija, psihopatski/granični poremećaj ličnosti.
- Dijagnoza ili istorija bolesti teškog (Tip I) bipolarnog (afektivnog) poremećaja (koji nije dobro kontrolisan) koji se javlja u epizodama.
- Već postojeći kardiovaskularni poremećaji uključujući: tešku hipertenziju, srčanu insuficijenciju, okluzivnu bolest arterija, anginu, hemodinamski značajno kongenitalno srčano oboljenje, kardiomiopatije, infarkt miokarda, potencijalno životno ugrožavajuće aritmije i kanalopatije (poremećaji nastali usled disfunkcije jonskih kanala).
- Već postojeći cerebrovaskularni poremećaji kao što su cerebralna aneurizma, vaskularne nepravilnosti uključujući vaskulitis ili šlog.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapija metilfenidatom nije indikovana kod svih pacijenata sa hiperkinetičkim sindromom sa poremećajem pažnje i odluka o upotrebi ovog leka se mora doneti na osnovu temeljnih procena o težini i hroničnosti simptoma kod pacijenata. Prilikom razmatranja primene terapije kod dece, procena o težini i hroničnosti simptoma kod dece treba da se zasniva na uzrastu deteta (6-18 godina).

Dugotrajna upotreba (više od 12 meseci)

Bezbednost i efikasnost dugotrajne upotrebe metilfenidata nije sistematski procenjivana u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Terapija metilfenidatom nije i ne treba da bude vremenski neodređena. Kod dece i adolescenata, terapija metilfenidatom se uglavnom isključuje tokom ili nakon puberteta. Pacijenti koji su na dugotrajnoj terapiji (tj. duže od 12 meseci), moraju pažljivo da se prate u skladu sa smernicama datim u odeljcima 4.2 i 4.4 koji se odnose na kardiovaskularni status, rast (deca), telesna masa, apetit, nastanak ili pogoršanje prethodnih psihijatrijskih poremećaja. Psihijatrijski poremećaji koje je potrebno pratiti su opisani u nastavku i uključuju (ali nisu samo ograničeni na navedene) motorne ili vokalne tikove, agresivno ili neprijateljsko ponašanje, nemir,

anksioznost, depresiju, psihozu, maniju, deluzije, iritabilnost, nedostatak spontanosti, povlačenje i preterano uporno ponavljanje odgovora.

Lekar koji odluči da primenjuje metilfenidat u produženom periodu (više od 12 meseci) treba da periodično ponovo proverava dugotrajnu korist od terapije, individualno za svakog pacijenta kroz probne periode bez leka, da bi procenilo funkcionisanje pacijenta bez farmakoterapije. Preporučuje se da metilfenidat treba ukinuti najmanje jednom godišnje da bi se procenilo stanje pacijenta (za decu, poželjno je tokom školskih raspusta). Poboljšanje se može održati i kada je lek privremeno ili trajno ukinut.

Upotreba kod starijih pacijenata

Metilfenidat se ne sme upotrebljavati kod starijih osoba. Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u ovoj starosnoj grupi. Lek Concerta nije ispitivana kod ADHD-a kod pacijenata starijih od 65 godina.

Deca mlađa od 6 godina

Metilfenidat se ne sme upotrebljavati kod dece mlađe od 6 godina. Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u ovoj starosnoj grupi.

Kardiovaskularni status

Pacijenti kod kojih se razmatra terapija stimulativnim lekovima treba da imaju pažljivo vođenu istoriju bolesti (uključujući procenu porodične istorije iznenadne srčane ili neobjašnjene smrti ili maligne aritmije) i fizikalni pregled za postojeću srčanu bolest, i ukoliko inicijalni nalazi sugerišu ovakvu medicinsku istoriju ili oboljenje, potrebno je da takvi pacijenti budu ispitani od strane specijaliste kardiologije. Pacijenti kod kojih se razviju simptomi kao što su palpitacije, bol u grudima pri naporu, neobjašnjiva sinkopa, dispnea ili drugi simptomi koji ukazuju na srčano oboljenje tokom terapije metilfenidatom treba da se brzo pošalju kod specijaliste kardiologije radi procene njihovog stanja.

Analizom podataka iz kliničkih ispitivanja kod dece i adolescenata sa ADHD-om koji su dobijali metilfenidat pokazano je da kod pacijenata koji uzimaju metilfenidat mogu često da se jave promene u dijastolnom i sistolnom krvnom pritisku od preko 10 mmHg u odnosu na kontrolnu grupu. Povećanje dijastolnog i sistolnog krvnog pritiska je takođe primećeno u podacima iz kliničkog ispitivanja kod odraslih pacijenata sa ADHD-om. Kratkotrajne i dugotrajne kliničke posledice ovog kardiovaskularnog dejstva kod dece i adolescenata nisu poznate. Mogućnost nastanka kliničkih komplikacija se ne može isključiti kao posledica ovih dejstava uočenih u podacima iz kliničkih studija, naročito kada se terapija započeta u detinjstvu/adolescenciji nastavlja u odraslom dobu. **Potreban je oprez u lečenju pacijenata sa pridruženim oboljenjima koja se mogu pogoršati usled povećanja krvnog pritiska ili srčanog rada.** Videti odeljak 4.3 za medicinska stanja u kojima je lečenje metilfenidatom kontraindikovano.

Potrebno je pažljivo pratiti kardiovaskularni status. Krvni pritisak i puls treba beležiti na percentilnim krivama prilikom svakog prilagođavanja doze, a zatim u razmacima ne dužim od 6 meseci.

Lečenje metilfenidatom treba obustaviti kod pacijenata sa ponovljenim javljanjima tahikardije, aritmije ili povećanjem sistolnog pritiska (>95 %) i razmotriti upućivanje pacijenta kardiologu.

Upotreba metilfenidata je kontraindikovana u određenim već postojećim kardiovaskularnim poremećajima, **osim ukoliko specijalista ne da savet za navedeno srčano oboljenje (videti odeljak 4.3).**

Iznenadna smrt i već postojeće strukturne srčane nepravilnosti ili drugi ozbiljni srčani poremećaji

Iznenadna smrt je prijavljena prilikom uzimanja uobičajenih doza stimulansa centralnog nervnog sistema kod pacijenata od kojih su neka imala strukturne srčane nepravilnosti ili druge ozbiljne srčane probleme. Iako neki od ozbiljnih srčanih problema sami po sebi mogu imati povećani rizik od iznenadne smrti, upotreba stimulansa se ne preporučuju kod pacijenata sa poznatom strukturnom srčanom nepravilnošću, kardiomiopatijom, ozbiljnim poremećajem srčanog ritma ili drugim ozbiljnim srčanim problemima koji mogu povećati osetljivost na simpatomimetička dejstva stimulansa.

Odrasli

Iznenadne smrti, moždani udar i infarkt miokarda su prijavljeni kod odraslih prilikom uzimanja uobičajenih doza stimulansa centralnog nervnog sistema za lečenje ADHD-a. Iako uloga stimulansa kod ovih slučajeva kod odraslih nije poznata, odrasli imaju veću verovatnoću da imaju ozbiljne strukturne srčane anomalije, kardiomiopatiju, ozbiljne poremećaje srčanog ritma, oboljenje koronarnih arterija ili druge ozbiljne srčane probleme. Odrasli sa ovim oboljenjima ne treba da budu lečeni sa lekovima koji stimulišu centralni nervni sistem.

Zloupotreba i kardiovaskularni događaji

Zloupotreba stimulanasa centralnog nervnog sistema može biti udružena sa iznenadnom smrti ili drugim ozbiljnim kardiovaskularnim neželjenim događajima.

Cerebrovaskularni poremećaji

Videti odeljak 4.3 za cerebrovaskularna stanja u kojima je primena metilfenidata kontraindikovana. Kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika (kao što je istorija kardiovaskularnih oboljenja, istovremena upotreba lekova koji podižu vrednost krvnog pritiska) nakon započinjanja terapije metilfenidatom na svakom pregledu treba uraditi procenu neuroloških znakova i simptoma.

Izgleda da je pojava cerebralnog vaskulitisa veoma retka idiosinkratična reakcija na izloženost metilfenidatu. Postoji malo dokaza na osnovu kojih bi se pacijenti sa većim rizikom mogli prepoznati, tako da se može desiti da tek pojava simptoma prva ukaže na postojeći klinički problem. Rana dijagnoza, zasnovana na visokom indeksu sumnje, može dozvoliti brže ukidanje metilfenidata i rano lečenje. Zato ovu dijagnozu treba razmotriti kod svakog pacijenta kod kog su se razvili novi neurološki simptomi koji su u skladu sa cerebralnom ishemijom tokom terapije metilfenidatom. Ovi simptomi mogu uključivati tešku glavobolju, ukočenost, slabost, paralizu i oštećenje koordinacije, vida, govora, jezika ili memorije.

Terapija metilfenidatom nije kontraindikovana kod pacijenata sa hemiplegičnom cerebralnom paralizom.

Psihijatrijski poremećaji

Udruženost psihijatrijskih poremećaja sa ADHD-om je česta i treba da se uzme u obzir prilikom propisivanja stimulanasa. Pre započinjanja terapije metilfenidatom, potrebno je da pacijent bude pregledan na bilo koje postojeće psihijatrijske poremećaje i da se dobije porodična anamneza u vezi sa psihijatrijskim poremećajima (videti odeljak 4.2). U slučaju hitnih psihijatrijskih simptoma ili pogoršanja već postojećih psihijatrijskih poremećaja, metilfenidat ne treba davati osim u slučajevima kada korist od lečenja prevazilazi rizik za pacijenta.

Razvoj ili pogoršanje psihijatrijskih poremećaja treba pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze, zatim na najmanje svakih 6 meseci, i na svakom pregledu; možda će biti prikladno ukidanje terapije.

Pogoršanje već postojećih psihotičnih ili maničnih simptoma

Kod psihotičnih pacijenata, primena metilfenidata može izazvati pogoršanje simptoma poremećaja ponašanja i poremećaja mišljenja.

Pojava novih psihotičnih ili maničnih simptoma

Metilfenidat primenjen u uobičajenim dozama može izazvati pojavu novih psihotičnih simptoma (vizuelne/taktilne/auditorne halucinacije i deluzije) ili manije kod pacijenata bez prethodne istorije psihotičnih poremećaja ili manije (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave manični ili psihotični simptomi, treba razmotriti uzročnu ulogu metilfenidata i ukoliko je potrebno prekinuti lečenje metilfenidatom.

Agresivno ili neprijateljsko ponašanje

Pojava ili pogoršanje agresivnosti ili neprijateljskog ponašanja može biti izazavana terapijom stimulansima. Kod pacijenata koji su lečeni metilfenidatom prijavljeni su slučajevi agresivnog ponašanja (videti odeljak 4.8). Pacijenti koji su lečeni metilfenidatom treba da se pažljivo prate zbog pojave ili pogoršanja agresivnog ponašanja ili neprijateljskog ponašanja prilikom započinjanja terapije, prilikom svakog prilagođavanja doze a zatim najmanje na svakih 6 meseci i prilikom svakog pregleda. Lekari treba da procene potrebu za prilagođavanjem režima doziranja ukoliko dođe do promena u ponašanju pacijenta, imajući u vidu da može biti potrebno titriranje doze u vidu smanjenja ili povećanja. Može se razmotriti i prekid terapije.

Tendencija ka samoubistvu

Ukoliko se kod pacijenata koji su na terapiji zbog ADHD-a, jave suicidalne ideje ili suicidalno ponašanje, navedeno ponašanje mora odmah proceniti lekar. Ukoliko se javi pogoršanje već postojećeg psihijatrijskog stanja, treba razmotriti uzročnu ulogu metilfenidata. Možda će biti neophodno lečenje već postojećeg psihijatrijskog stanja i ukoliko je potrebno prekinuti sa daljom terapijom metilfenidatom.

Tikovi

Primena metilfenidata je udružena sa pojavom ili pogoršanjem motornih i verbalnih tikova. Takođe je prijavljeno pogoršanje *Tourette*-ovog sindroma (videti odeljak 4.8). Pre upotrebe metilfenidata potrebno je proceniti porodičnu istoriju bolesti i klinički proceniti tikove ili *Tourette*-ov sindrom. Potrebno je redovno pratiti pacijente u slučaju pojave ili pogoršanja tikova tokom terapije metilfenidatom. **Praćenje je potrebno prilikom svakog prilagođavanja doze, a zatim najmanje na svakih 6 meseci ili prilikom svakog pregleda.**

Anksioznost, agitacija ili tenzija

Anksioznost, agitacija i tenzija su prijavljeni kod pacijenata koji su lečeni metilfenidatom (videti odeljak 4.8). Primena metilfenidata je takođe bila udružena sa pogoršanjem već postojeće anksioznosti, agitacije ili tenzije. Anksioznost je dovela do ukidanja terapije metilfenidatom kod nekih pacijenata. Pre upotrebe metilfenidata potrebna je klinička procena za anksioznost, agitaciju ili tenziju i potrebno je **redovno pratiti pacijente zbog pojave ili pogoršanja ovih simptoma tokom terapije, prilikom svakog prilagođavanja doze, a zatim najmanje na svakih 6 meseci ili prilikom svakog pregleda.**

Oblici bipolarnog poremećaja

Naročita pažnja se mora obratiti na pacijente koji uzimaju metilfenidat za lečenje ADHD-a, a koji kao pridruženi imaju bipolarni poremećaj (uključujući nelečeni Tip I bipolarnog poremećaja ili druge oblike bipolarnih poremećaja) zbog mogućeg povećanog javljanja mešovitih/maničnih epizoda kod

ovakvih pacijenata. Pre započinjanja terapije metilfenidatom potrebno je da se uradi odgovarajući pregled pacijenata sa pridruženim depresivnim simptomima da bi se ocenilo da li postoji rizik od bipolarnog poremećaja; ovaj pregled treba da obuhvati detaljnu psihijatrijsku anamnezu, uključujući porodičnu anamnezu o suicidu, bipolarnom poremećaju i depresiji. **Pažljivo praćenje je neophodno za ove pacijente (videti prethodno „Psihijatrijske poremećaje” i odeljak 4.2). Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog simptoma, i to prilikom svakog prilagođavanja doze, a zatim najmanje na svakih 6 meseci i pri svakom pregledu.**

Rast

Prilikom dugotrajne upotrebe metilfenidata prijavljeni su slučajevi umerenog smanjenja dobijanja na telesnoj masi i supresija rasta kod dece. Smanjenje telesne težine je bilo prijavljeno kod odraslih koji su lečeni metilfenidatom (videti odeljak 4.8).

Dejstva metilfenidata na konačnu visinu i telesnu masu su trenutno nepoznati i ispituju se.

Rast treba pratiti tokom terapije metilfenidatom; visinu, telesnu masu i apetit treba zabeležiti na najmanje 6 meseci sa unošenjem podataka u grafikon rasta. Kod pacijenata kod kojih ne dolazi do rasta ili dobijanja na visini ili na telesnoj masi kako se očekuje, možda će biti potrebno ukidanje terapije. Kod odraslih, redovno pratiti telesnu masu.

Epileptički napadi

Metilfenidat treba sa oprezom davati pacijentima sa epilepsijom.

Metilfenidat može smanjiti konvulzivni prag kod pacijenata sa prethodnom istorijom epileptičkih napada, kod pacijenata sa prethodnim izmenjenostima EEG nalaza u odsustvu epileptičkih napada i, retko, kod pacijenata bez konvulzija u istoriji bolesti i bez izmenjenosti EEG nalaza. Ako pacijent ima povećanu frakvenciju epileptičkog napada ili se javi novi epileptički napad, metilfenidat treba ukinuti.

Prijapizam

Produžene i bolne erekcije prijavljivane se u vezi sa lekovima koji sadrže metilfenidat, posebno u vezi sa promenom režima doziranja metilfenidata. Pacijenti kod kojih se javljaju izmenjene perzistentne ili česte i bolne erekcije treba da zatraže hitnu medicinsku pomoć.

Upotreba sa lekovima sa serotonergičnim dejstvom

Nakon istovremene primene metilfenidata sa lekovima sa serotonergičnim dejstvom prijavljeni su slučajevi serotoniniskog sindroma. Ukoliko je opravdana istovremena primena metilfenidata sa lekovima sa serotonergičnim dejstvom, važno je brzo prepoznavanje simptoma serotoniniskog sindroma. Ovi simptomi mogu uključivati promene u mentalnom statusu (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilan krvni pritisak, hipertermiju), neuromišićne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, poremećaje koordinacije, ukočenost), i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, dijareju). Lečenje metilfenidatom se mora prekinuti što je pre moguće ukoliko se posumnja na serotoniniski sindrom.

Zloupotreba, pogrešna upotreba i upotreba u različite svrhe

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog rizika od upotrebe u druge svrhe, pogrešne upotrebe i zloupotrebe metilfenidata.

Potrebno je pažljivo koristiti metilfenidat kod pacijenata sa poznatom zavisnošću od droga ili alkohola zbog potencijalne zloupotrebe, pogrešne upotrebe ili upotrebe u različite svrhe.

Hronična zloupotreba metilfenidata može voditi do izražene tolerancije i psihičke zavisnosti sa različitim stepenima poremećenog ponašanja. Mogu se javiti otvorene psihotične epizode, naročito prilikom parenteralne zloupotrebe.

Prilikom odlučivanja o smeru lečenja pacijenta sa ADHD-om potrebno je uzeti u obzir: uzrast pacijenta, prisustvo faktora rizika za poremećaj u vezi sa upotrebom supstanci (kao što su pridruženi poremećaj sa prkošenjem i suprotstavljanjem, poremećaj ponašanja i bipolarni poremećaj), kao i prethodna ili sadašnja zloupotreba supstanci. Potrebno je biti oprezan i kod emocionalno nestabilnih pacijenata, kao što su oni sa prethodnom istorijom zavisnosti od droga ili alkohola, jer takvi pacijenti mogu povećati dozu na sopstvenu inicijativu.

Za pacijente koji imaju veliki rizik za zloupotrebu supstanci, metilfenidat ili drugi stimulansi možda neće biti odgovarajući pa treba razmotriti lečenje bez stumulansa.

Obustava primene leka

Potrebno je pažljivo pratiti pacijenta prilikom obustave primene leka, jer se može otkriti depresija, kao i hronična prekomerna aktivnost. Nekim pacijentima će možda biti potrebno dugotrajno praćenje.

Potrebno je pažljivo praćenje tokom obustave primene leka nakon zloupotrebe jer može doći do teške depresije.

Zamor

Metilfenidat ne treba koristiti za prevenciju ili lečenje uobičajenog stanja zamora.

Pomoćne supstance leka Concerta

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom ukupne laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek. Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma, odnosno može se reći da je suštinski „bez natrijuma“.

Izbor formulacije metilfenidata

Izbor formulacije leka koji sadrži metilfenidat, treba da bude načinjen od strane lekara specijaliste, prema individualnim karakteristikama i zavisi od nameravane dužine trajanja dejstva.

Skrining leka

Ovaj lek sadrži metilfenidat što može izazvati lažno pozitivne laboratorijske rezultate testiranjem na amfetamine, naročito kod imunoesej testiranja (engl. *immunoassay screen test*). Sportisti moraju biti svesni da ovaj lek može dati pozitivnu reakciju na anti-doping testiranju.

Insuficijencija bubrega ili jetre

Ne postoji dovoljno iskustva o upotrebi metilfenidata kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili jetre.

Hematološka dejstva

Bezbednost dugotrajne terapije metilfenidatom nije potpuno poznata. Potrebno je razmotriti ukidanje terapije ukoliko se javi leukopenija, trombocitopenija, anemija ili druge promene uključujući i one koje navode na ozbiljne poremećaje bubrega ili jetre (videti odeljak 4.8).

Potencijalna gastrointestinalna opstrukcija

Zbog toga što tableta leka Concerta ne može da se deformiše i ne menja značajnije oblik u gastrointestinalnom traktu, ne daje se uobičajeno pacijentima koji imaju teško suženje gastrointestinalnog trakta (patološko ili jatrogeno) ili pacijentima koji imaju disfagiju ili značajne teškoće prilikom gutanja tableta. Postoje retki izveštaji o opstruktivnim simptomima kod pacijenata sa poznatim strikturama, udruženim sa ingestijom leka u obliku forme sa produženim oslobađanjem koja se ne deformiše.

Zbog forme tablete sa produženim oslobađanjem, lek Concerta treba da se daje samo pacijentima koji mogu da progutaju celu tabletu. Pacijenti treba da budu obavešteni o tome da se lek Concerta mora progutati ceo, uz pomoć tečnosti. Tablete ne treba žvakati, deliti ili drobiti. Lek se nalazi u omotaču koji se ne može resorbovati, a dizajniran je tako da oslobađa aktivnu supstancu kontrolisanom brzinom. Omotač tablete se eliminiše iz organizma; pacijenti ne treba da budu zabrinuti ukoliko povremeno u stolici primete nešto što podseća na izgled same tablete.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetička interakcija

Nije poznato kakvo dejstvo može imati metilfenidat na koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova. Zbog toga se preporučuje oprez pri kombinovanju metilfenidata sa drugim lekovima, naročito onima koji imaju usku terapijsku širinu.

Metilfenidat se ne metaboliše preko citohroma P450 u klinički značajnom obimu. Ne očekuje se da induktori ili inhibitori citohroma P450 imaju bilo kakvog značajnog uticaja na farmakokinetiku metilfenidata. Nasuprot tome, d- i l- enantiomeri metilfenidata ne inhibiraju značajno citohrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A.

Ipak, prijavljeno je da metilfenidat može inhibirati metabolizam kumarinskih antikoagulanasa, antikonvulziva (npr. fenobarbitala, fenitoina, primidona) i nekih antidepresiva (tricikličnih antidepresiva i selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina). Može biti neophodno da se prilagodi doza ovih lekova koji se već uzimaju i prate koncentracije u plazmi (ili, kao u slučaju kumarina, vreme koagulacije) prilikom uvođenja ili ukidanja terapije metilfenidatom.

Farmakodinamske interakcije

Antihipertenzivni lekovi

Metilfenidat može smanjiti efektivnost lekova koji se upotrebljavaju za lečenje hipertenzije.

Upotreba lekova koji povećavaju krvni pritisak

Savetuje se oprez kod pacijenata koji se leče metilfenidatom i bilo kojim drugim lekom koji takođe može povećati krvni pritisak (videti takođe odeljke o kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim stanjima u odeljku 4.4).

Zbog mogućeg nastanka hipertenzivne krize, upotreba metilfenidata je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju (trenutno ili periodu od 2 nedelje nakon prekida terapije MAO-inhibitora) neselektivne ireverzibilne MAO-inhibitore (videti odeljak 4.3).

Upotreba sa alkoholom

Alkohol može da pogorša neželjena dejstva psihoaktivnih supstanci na CNS, uključujući i metilfenidat. Podaci *in vitro* ukazuju na to da koncentracije alkohola veće od 10% povećavaju

kumulativno oslobađanje metilfenidata iz tableta leka Concerta. Klinički značaj ovog nalaza na izloženost metilfenidata nakon oralnog uzimanja leka Concerta u kombinaciji sa alkoholom nije poznata. Zato se preporučuje da se pacijenti suzdrže od uzimanja alkohola tokom lečenja.

Upotreba sa lekovima sa serotonergičnim dejstvom

Nakon istovremene primene metilfenidata sa lekovima sa serotonergičnim dejstvom prijavljeni su slučajevi serotoniniskog sindroma. Ukoliko je opravdana istovremena primena metilfenidata sa lekom koji ima serotonergično dejstvo, važno je brzo prepoznavanje simptoma serotoniniskog sindroma (videti odeljak 4.4). Lečenje metilfenidatom se mora prekinuti što je pre moguće ukoliko se posumnja na serotoniniski sindrom.

Upotreba sa halogenizovanim anestetima

Postoji rizik od iznenadnog povećanja krvnog pritiska i srčanih otkucaja tokom hiruške intervencije. Ako se planira operacija, metilfenidat ne treba uzimati na dan operacije.

Upotreba sa centralno delujućim alfa-2 agonistima (npr. klonidin)

Ozbiljne, neželjene reakcije, uključujući i iznenadnu smrt bile su prijavljene prilikom zajedničke upotrebe metilfenidata i klonidina. Bezbednost dugotrajne upotrebe metilfenidata u kombinaciji sa klonidinom ili drugim centralno delujućim alfa-2 agonistima nije sistematski procenjena.

Upotreba sa dopaminergičkim lekovima

Preporučuje se oprez prilikom uzimanja metilfenidata sa dopaminergičkim lekovima, uključujući i antipsihotike. Zbog predominantnog delovanja metilfenidata da poveća vrednost ekstracelularnog dopamina, može doći do farmakodinamskih interakcija kada se metilfenidat zajedno daje sa direktnim i indirektnim dopaminskim agonistima (uključujući i DOPA i triciklične antidepresive) ili sa dopaminskim antagonistima uključujući i antipsihotike.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz kohortnog ispitivanja koje je ukupno obuhvatilo približno 3400 trudnoća kod kojih je postojala izloženost leku tokom prvog trimestra ne ukazuju na povećan ukupan rizik od urođenih malformacija. Uočen je mali porast pojave srčanih malformacija (udruženi prilagođeni relativni rizik, 1,3; 95%-tni interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*, CI) 1,0-1,6) koji odgovara broju od 3 dodatna odojčeta rođena sa kongenitalnim srčanim malformacijama na svakih 1000 žena koje prime metilfenidat tokom prvog trimestra trudnoće, u poređenju sa trudnoćama kod kojih nije bilo izlaganja metilfenidatu.

Slučajevi neonatalne kardiorespiratorne toksičnosti, posebno tahikardija sa smrtnim ishodom i respiratorni distres, su prijavljeni kao spontani slučajevi.

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

Ne preporučuje se upotreba metilfenidata tokom trudnoće, osim ukoliko se klinički donese odluka da odlaganje lečenja može predstavljati veći rizik za trudnoću.

Dojenje

Metilfenidat se izlučuje u majčino mleko. Na osnovu izveštaja o uzimanju uzoraka mleka od pet majki, sadržaj metilfenidata u majčinom mleku je doveo do prisustva kod odojčadi u dozi koja je iznosila 0,16% do 0,7% doze koju je primala majka (prilagođeno na telesnu masu majke) a odnos metilfenidata u mleku u odnosu na količinu metilfenidata u plazmi majke iznosio je između 1,1 i 2,7. Prijavljen je jedan slučaj odojčeta kod kog se javilo nespecifično smanjenje telesne mase tokom perioda izlaganja leku, ali je usledio oporavak i dobijanje na telesnoj masi nakon što je majka prestala sa terapijom metilfenidatom. Ne može se isključiti rizik za odojče.

Potrebno je doneti odluku o prestanku dojenja ili prekidu/uzdržavanju od terapije metilfenidatom uzimajući u obzir korist od dojenja za dete u odnosu na korist terapije za majku.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o efektu metilfenidata na plodnost. U prekliničkim studijama nisu uočena značajna dejstva.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Metilfenidat može izazvati vrtoglavicu, pospanost i smetnje vida uključujući poteškoće sa akomodacijom, diplopiju i zamućen vid. Može imati umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Pacijente treba upozoriti na ove moguće uticaje i savetovati ih da, ako na njih utiču, treba da izbegavaju potencijalno opasne aktivnosti kao što su vožnja ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tabela u nastavku prikazuje sve neželjene reakcije koje su uočene tokom kliničkih ispitivanja kod dece, adolescenata i odraslih, i tokom spontanog prijavljivanja u postmarketinškom periodu sa lekom Concerta i onih koje su prijavljene sa drugim formulacijama metilfenidat-hidrohlorida. Ukoliko postoje razlike u učestalosti javljanja neželjenih reakcija između leka Concerta i drugih formulacija metilfenidata, korišćena je najveća učestalost iz obe baze podataka.

Neželjene reakcije su prema učestalosti klasifikovane kao:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije					
	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije		Nazofaringitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta [#] , sinuzitis [#]				
Poremećaji krvi i limfnog sistema					anemija [†] , leukopenija [†] , trombocitop	pancitopenija

					enija, trombocitopenijska purpura	
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti kao što su angioneurotski edem, anafilaktičke reakcije, otok aurikularnog područja, bulozna stanja, eksfolijativna stanja, urtikarije, pruritus, osipi i erupcije			
Poremećaji metabolizma i ishrane*		anoreksija, smanjen apetit [†] , umereno smanjeno dobijanje na telesnoj masi i visini tokom produžene upotrebe kod dece*				
Psihijatrijski poremećaji*	insomnija, nervoza	afektivna labilnost, agresivnost*, uznemirenost*, anksioznost* [†] , depresija* [#] , razdražljivost, neuobičajeno ponašanje, nagle promene raspoloženja , tikovi*, inicijalna insomnija [#] , depresivno raspoloženje [#] , smanjen libido [#] ,	psihotični poremećaji*, slušne, vidne i taktilne halucinacije*, gnev, suicidalne ideje*, promene raspoloženja, nemir [†] , plačljivost, pogoršanje već postojećih tikova <i>Tourette</i> -ovog sindroma*, logoreja, povećanje obazrivosti, poremećaj spavanja	manija* [†] , dezorijentacija, poremećaj libida, konfuzno stanje [†]	pokušaj samoubistva (uključujući i izvršeno samoubistvo) * [†] , prolazno depresivno raspoloženje *, neuobičajeno razmišljanje, apatija [†] , ponašanje koje se ponavlja, preterana fokuseranost	deluzije* [†] , poremećaji mišljenja*, zavisnost. Slučajevi zlorabotrebne i zavisnosti su češće opisani kod formulacije sa trenutnim oslobađanjem

		napetost [#] , bruksizam ^{#^} , napad panike [#]				
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vrtoглаvica, diskinezija, psihomotorna a hiperaktivnost, pospanost, parestezija [#] , tenziona glavobolja [#]	sedacija, tremor [†] , letargija [#]		konvulzije, horeoatetoidni pokreti, reverzibilni ishemijski neurološki deficit, neuroleptički i maligni sindrom (NMS; slučajevi su slabo dokumentovani i u najvećem broju slučajeva pacijenti su takođe primali drugi lek, tako da uloga metilfenidat a je nejasna).	cerebrovaskularni poremećaji* [†] (uključujući vaskulitis, cerebralnu hemoragiju, cerebrovaskularne događaje, cerebralni arteritis, cerebralnu okluziju), Grand mal konvulzije*, migrena [†] , disfemija
Poremećaji oka		poremećaj akomodacije [#]	zamućen vid [†] , suvo oko [#]	teškoće pri vizuelnoj akomodaciji, poremećaji vida, diplopija		midrijaza
Poremećaji uha i labirinta		vertigo [#]				
Kardiološki i poremećaji *		aritmija, tahikardija, palpitacije	bol u grudima	angina pektoris	srčani zastoj, infarkt miokarda	supraventikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole [†] , ekstrasistole [†]
Vaskularni poremećaji *		hipertenzija	naleti vrućine [#]		cerebralni arteritis i/ili okluzija, osećaj hladnoće na	

					perifernim delovima tela [†] , <i>Raynaud</i> -ov fenomen	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj, orofaringealni bol	dispnea [†]			epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji		Bol u gornjem abdomenu, dijareja, mučnina [†] , nelagodnost u abdomenu, povraćanje, suva usta [†] , dispepsija [#]	konstipacija [†]			
Hepatobilijarni poremećaji		Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze [#]	povećanje vrednosti enzima jetre		poremećaj funkcije jetre, uključujući akutnu insuficijenciju jetre i hepatičnu komu, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje vrednosti bilirubina u krvi [†]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija, svrab, osip, urtikarija, hiperhidroza [†]	angioneurotski edem, bulozna stanja, ekfolijativna stanja	makularni i osip, eritem	multiformni eritem, ekfolijativni i dermatitis, alergijska reakcija na koži koja se javlja na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka (engl. <i>fixed drug</i>	

					<i>eruption)</i>	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija, mišićna napetost [#] , spazam mišića [#]	mijalgija [†] , mišićni trzaji		mišićni grčevi	trizmus [^]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			hematurija, polakiurija			inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Erektilna disfunkcija [#]		ginekomastija		prijapizam*, povećana erekcija* i produžena erekcija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		pireksija, retardacija rasta prilikom produžene upotrebe kod dece*, zamor [†] , iritabilnost [#] , osećaj nervoze [#] , astenija [#] , žeđ [#]	bol u grudima		iznenadna srčana smrt*	nelagodnost u grudima [†] , hiperpireksija
Ispitivanja		promene krvnog pritiska i frekvence srčanog rada (uglavnom se povećavaju)*, smanjenje telesne mase*	šum na srcu*		smanjen broj trombocita, izmenjen broj leukocita u krvi	

*Videti odeljak 4.4

[#] Učestalost izvedena iz kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata, a ne na podacima iz kliničkih ispitivanja kod dece i adolescenata; može takođe biti značajno za decu i adolescente.

[†] Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata koje su bile prijavljene sa većom učestalošću u odnosu na decu i adolescente.

[^] Na osnovu učestalosti izračunate u okviru ispitivanja ADHD kod odraslih osoba (nije bilo prijavljenih slučajeva u pedijatrijskim ispitivanjima).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave

svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kada se pacijenti leče od predoziranja, mora se obratiti pažnja na produženo oslobađanje metilfenidata iz formulacija sa produženim delovanjem.

Znaci i simptomi

Znaci i simptomi akutnog predoziranja metilfenidatom nastaju uglavnom zbog prekomerne stimulacije centralnog i simpatičkog nervnog sistema, i mogu uključivati sledeće: povraćanje, agitaciju, tremor, hiperrefleksiju, trzanje mišića, konvulzije (može ih pratiti koma), euforiju, konfuziju, halucinacije, delirijum, preznojavanje, napade crvenila praćene osećajem vrućine, glavobolju, hiperpireksiju, tahikardiju, palpitacije, srčane aritmije, hipertenziju, midrijazu i suvoća mukoznih membrana.

Terapija

Ne postoji specifični antidot za predoziranje metilfenidatom.

Lečenje se sastoji od odgovarajućih suportivnih mera.

Pacijent mora biti zaštićen od samopovređivanja i od spoljašnjih stimulansa koji mogu pogoršati već postojeću prekomernu stimulaciju. Efikasnost aktivnog uglja nije ustanovljena.

Mora se obezbediti intenzivna nega da bi se održavala odgovarajuća cirkulacija i respiracija; spoljne mere hlađenja mogu biti potrebne kod hiperpireksije.

Efikasnost peritonealne dijalize ili ekstrakorporalne hemodijalize kod predoziranja metilfenidatom nije utvrđena.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psihoanaleptici, simpatikomimetici centralnog delovanja

ATC šifra: N06BA04

Mehanizam dejstva

Metilfenidat-hidrohlorid je blagi stimulans centralnog nervnog sistema (CNS). Način terapijskog dejstva kod hiperkinetičkog sindroma sa poremećajem pažnje (ADHD) nije poznat. Smatra se da metilfenidat blokira ponovno preuzimanje noradrenalina i dopamina u presinaptičke neurone i da povećava oslobađanje ovih monoamina u ekstraneuronalni prostor. Metilfenidat je racemska smeša sastavljena od d- i l- izomera. D- izomer je farmakološki aktivniji od l-izomera.

Klinička efikasnost i bezbednost

Deca

U osnovnim kliničkim studijama, lek Concerta je procenjivan kod 321 pedijatrijskih pacijenata, koji su već stabilizovani sa metilfenidatom sa trenutnim oslobađanjem i kod 95 pedijatrijskih pacijenata koji nisu prethodno lečeni metilfenidatom sa trenutnim oslobađanjem.

Kliničke studije kod pedijatrijskih pacijenata su pokazale da se dejstva leka Concerta održavalo do 12 sati nakon primene doze, kada se lek uzimao jednom dnevno, ujutro.

Odrasli

Kratkoročna efikasnost je dokazana za lek Concerta u doznom opsegu od 18 do 72 mg/dan. Hiljadu pet stotina dvadeset tri (1523) odraslih osoba sa ADHD-om uzrasta od 18 do 65 godina je procenjivano u pet dvostruko slepih, placebo kontrolisanih studija u trajanju od 5 do 13 nedelja. Primena leka Concerta je procenjivana u 2 studije sa fiksnom kombinacijom doza i 3 studije sa fleksibilnim dozama, korišćenjem metoda zasnovanih na DSM-IV (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition*) za procenu težine simptoma ADHD-a kod odraslih. U dve studije sa fiksnom kombinacijom doza, Conner-ova skala za procenu simptoma kod odraslih sa ADHD-om (engl. *Conner's Adult ADHD Rating Scale, CAARS*) je pokazala da se ukupan skor ADHD simptoma smanjuje, što ukazuje na poboljšanje u težini ADHD simptoma, od početne vrednosti do krajnje tačke dvostuko slepe faze istraživanja. U prvoj studiji sa fiksnom dozom, svi nivoi doza leka Concerta su pokazali klinički značajno veću kontrolu simptoma ($p < 0.05$ za sve nivoe doza), u odnosu na placebo, mereno smanjenjem ukupnog skora na CAARS-u. U drugoj studiji sa fiksnom dozom, dokazana je statistička značajnost primene leka Concerta u dozi od 72 mg/dan a ne 54 mg/dan, u odnosu na placebo u smanjenju CAARS ADHD simptoma za ukupan skor od početne vrednosti do krajnje tačke dvostuko slepe faze istraživanja kod odraslih pacijenata sa ADHD-om (p -vrednost 0.0024).

U dve studije sa fleksibilnim dozama, LS srednje promene u odnosu na početnu vrednost u ukupnom rezultatu na skali za procenu simptoma ADHD-a istraživača kod odraslih (engl. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)*) na krajnjoj tački su bile statistički značajne (Studija 1: $p = 0,012$; Studija 2: $p < 0,001$) za finalnu dozu terapije lekom Concerta u odnosu na placebo (Studija 1: -10,6 za lek Concerta vs -6,8 placebo; Studija 2: -16,9 za lek Concerta naspram -12,0 za placebo). U trećoj studiji sa fleksibilnim dozama (Studija 3), lek Concerta je pokazao klinički značajno veću kontrolu simptoma ($p < 0,0001$) u poređenju sa placebom mereno smanjenjem ukupnog skora CAARS. LS srednja promena od početne vrednosti do Finalne Posete (8. nedelja) u ukupnim ocenama simptoma ADHD za CAARS-O:SV bio je -10,9 u grupi koja je primala lek Concerta i -6,9 u placebo grupi (na osnovu ITT populacije).

U Studiji 2. sa fleksibilnim dozama, opseg poboljšanja u ukupnim AISRS skorovima je bio statistički značajno veći u grupi koja je primala lek Concerta nego u placebo grupi ($p = 0,0037$). LS srednja (95% CI) razlika u odnosu na placebo bila je -5,3 (-8,9, -1,7). U Studiji 3. sa fleksibilnim dozama, opseg poboljšanja na CAARS-O:SV skor je bio statistički značajno veći u grupi koja je primala lek Concerta nego u placebo grupi ($p = 0,0063$). Srednja LS (95% CI) razlika u odnosu na placebo bila je -3,9 (-6,6, -1,1).

Odrasli lečeni lekom Concerta u četiri dugoročne otvorene studije tokom 6 do 12 meseci su pokazali poboljšanje u svim evaluiranim krajnjim tačkama efikasnosti, što ukazuje na stabilne efekte tokom vremena u redukciji ADHD simptoma. U jednoj otvorenoj studiji u zajednici, lečenje lekom Concerta u trajanju od 9 do 20 pokazalo je poboljšanje u odnosu na osnovne vrednosti u srednjoj globalnoj proceni efikasnosti od strane pacijenata i istraživača. U drugoj studiji, u kojoj su odrasli sa ADHD-om primali lek Concerta do 1 godine sa srednjom konačnom dozom od 67,4 mg/dan pokazano je klinički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrednosti u ukupnim rezultatima AISRS-a sa srednjom promenom od -18,7 u poslednjoj poseti. U trećoj dugoročnoj studiji od 48 nedelja, odrasli sa ADHD-om su primali lek Concerta sa srednjom konačnom dozom od 46,6 mg/dan i pokazana je promena u

odnosu na početnu vrednost u srednjoj vrednosti DSM-IV ukupnih simptoma ADHD-a na CAARS-u za -17,2 na krajnjoj tački. U četvrtoj studiji, lečenje lekom Concerta je procenjavano tokom 52-nedeljne otvorene studije kod pacijenata koji su prethodno završili kratkoročno placebo kontrolisano ispitivanje i kratkoročnu *open-label* ekstenziju. Odrasli sa ADHD-om primali su lek Concerta sa srednjom konačnom dozom od 53,8 mg/dan i dokazani su stabilni efekti tokom vremena na smanjenje simptoma ADHD-a. CAARS test procenjen od strane istraživača se poboljšao tokom otvorene faze i bio je niži na krajnjoj tački (srednje smanjenje za 1,9 od početne vrednosti).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Metilfenidat se lako resorbuje. Nakon oralne primene leka Concerta kod odraslih, omotač leka se rastvara, što obezbeđuje inicijalnu maksimalnu koncentraciju leka za 1 do 2 sata. Metilfenidat koji je smešten u dva unutrašnja sloja leka, postepeno se oslobađa tokom narednih nekoliko sati. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za 6 do 8 sati, nakon čega koncentracije metilfenidata u plazmi postepeno opadaju. Lek Concerta, kada se uzima jednom dnevno, smanjuje fluktuacije između maksimalnih i koncentracija pred narednu dozu koja se sreće kod metilfenidata sa trenutnim oslobađanjem, kada se uzima tri puta dnevno. Obim resorpcije leka Concerta, uzete jednom dnevno, komparabilan je sa konvencionalnom formulacijom sa trenutnim oslobađanjem.

Posle primene leka Concerta, 18 mg jednom dnevno, kod 36 odraslih osoba, srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara su bile: C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (nanogram/mL), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), PIK_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (nanogram.h/mL) i $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Nisu zabeležene razlike u farmakokinetici leka Concerta posle pojedinačne doze i ponovljenog doziranja jednom dnevno, što ukazuje na to da nema značajne akumulacije leka. Vrednost PIK i $t_{1/2}$ nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno su slične kao posle prve doze leka Concerta od 18 mg.

Posle primene pojedinačne doze leka Concerta, 18mg do 72mg dnevno, kod odraslih osoba, vrednosti C_{max} i PIK_{inf} metilfenidata su bili proporcionalni dozi.

Distribucija

Koncentracije u plazmi metilfenidata, kod odraslih, opadaju bieksponecijalno nakon oralne upotrebe. Poluvreme eliminacije metilfenidata kod odraslih, nakon oralne upotrebe leka Concerta, bilo je približno 3,5 h. Obim vezivanja metilfenidata, kao i njegovih metabolita, za proteine je približno 15%. Volumen distribucije metilfenidata je približno 13 litara/kg.

Biotransformacija

Kod ljudi, metilfenidat se primarno metaboliše deesterifikacijom do alfa-fenil-piperidin sirćetne kiseline (APSK, približno 50 puta veći nivo u odnosu na nepromenjenu supstancu) koja ima malu ili je bez farmakološke aktivnosti. Metabolizam leka Concerta kod odraslih, dat jednom dnevno, procenjivan prema metabolizmu APSK, sličan je onom kod metilfenidata primenjenog tri puta dnevno. Metabolizam pojedinačne i ponovljenih doza jednom dnevno leka Concerta je sličan.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije metilfenidata kod odraslih, nakon upotrebe leka Concerta, iznosi približno 3,5 h. Nakon oralne upotrebe, oko 90% doze se eliminiše putem urina, a 1 do 3% fecesom, u obliku metabolita, za 48 do 96 sati. Male količine nepromenjenog metilfenidata se pojavljuju u urinu (manje od 1%). Glavni metabolit u urinu je alfa-fenil-piperidin sirćetna kiselina (60-90 %).

Nakon oralne primene radioobeleženog metilfenidata kod ljudi, oko 90% radioaktivnog supstrata nađeno je u urinu. Glavni metabolit u urinu bila je APSK, približno 80% doze.

Uticaaj hrane

Kod pacijenata, nisu primećene razlike u farmakokinetičkim ili farmakodinamskim svojstvima leka Concerta primenjenog nakon doručka bogatog mastima ili na prazan želudac.

Posebne populacije

Pol

Kod zdravih odraslih pacijenata, prosečne vrednosti PIK_{inf} prilagođene prema dozi za lek Concerta su bile 36,7 nanograma.h/mL kod muškaraca i 37,1 nanogram.h/mL kod žena, bez uočenih razlika između obe grupe.

Rasa

Kod zdravih odraslih osoba koje su dobijale lek Concerta, vrednosti PIK_{inf} prilagođene prema dozi su bile konzistentne kod svih etničkih grupa; međutim, veličina uzorka je mogla biti nedovoljna da bi se detektovale razlike u farmakokinetičkim svojstvima u odnosu na pripadnost etničkoj grupi.

Uzrast

Farmakokinetika leka Concerta nije ispitivana kod dece mlađe od 6 godina. Kod dece od 7 do 12 godina, farmakokinetički parametri leka Concerta nakon 18, 36 i 54 mg su bili (srednja vrednost $\pm$ SD): C_{max} 6,0 $\pm$ 1,3; 11,3 $\pm$ 2,6 i 15,0 $\pm$ 3,8 nanogram/mL, T_{max} 9,4 $\pm$ 0,02; 8,1 $\pm$ 1,1; 9,1 $\pm$ 2,5 h i $PIK_{0-11,5}$ 50,4 $\pm$ 7,8; 87,7 $\pm$ 18,2; 121,5 $\pm$ 37,3 nanogram.h/mL, redom.

Insuficijencija bubrega

Ne postoje iskustva sa primenom leka Concerta kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Nakon oralne primene radioobeleženog metilfenidata kod ljudi, metilfenidat se opsežno metabolisao i približno 80% radioaktivnosti je izlučeno putem urina, u obliku APSK. Kako bubrežni klirens nije bitan put za izlučivanje metilfenidata, očekuje se da insuficijencija bubrega ima malo efekta na farmakokinetiku leka Concerta.

Insuficijencija jetre

Ne postoje iskustva sa upotrebom leka Concerta kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost

U studijama karcinogenosti u životnom ciklusu pacova i miševa, zabeležen je povećan broj malignih tumora jetre samo kod mužjaka miševa. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

Metilfenidat nije uticao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost pri malim povećanjima kliničke doze.

Trudnoća-embriionalni/fetalni razvoj

Smatra se da metilfenidat nije teratogen kod pacova i kunića. Fetalna toksičnost (tj. totalni gubitak legla) i toksičnost za majku su zabeleženi kod pacova pri primeni doza koje su toksične za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (18 mg):

butilhidroksitoluen (E321),
celulozaacetat,
hipromeloza (E464),
fosforna kiselina, koncentrovana,
poloksamer 188,
polietilenoksid 200K,
polietilenoksid 7000K,
povidon K29-32,
natrijum-hlorid,
stearinska kiselina,
sukcinska kiselina,
gvožđe(III)-oksid, crni (E172),
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Film omotač:

laktoza, monohidrat,
hipromeloza (E464),
titan-dioksid (E171),
triacetin,
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172),
stearinska kiselina.

Spoljnji omotač:

hipromeloza (E464),
makrogol 400;
karnauba vosak.

Mastilo za štampu:

gvožđe(III)-oksid, crni (E172),
propilenglikol,
hipromeloza (E464),

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (36 mg):

butilhidroksitoluen (E321),
celulozaacetat,
hipromeloza (E464),
fosforna kiselina, koncentrovana,
poloksamer 188,
polietilenoksid 200K,
polietilenoksid 7000K,
povidon K29-32,
natrijum-hlorid,
stearinska kiselina,
sukcinska kiselina,
gvožđe(III)-oksid, crni (E172),
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Film omotač:

laktoza, monohidrat,
hipromeloza (E464),
titan-dioksid (E171),
triacetin.

Spoljnji omotač:

hipromeloza (E464),
makrogol 400,
karnauba vosak.

Mastilo za štampu:

gvožđe(III)-oksid, crni (E172),
propilenglikol,
hipromeloza (E464).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pakovanje leka je neprovidna boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa belim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i jednom ili dve kesice sa silika gelom koje predstavljaju desikant. Boca sadrži 30 tableta sa produženim oslobađanjem. Na bocu je zalepljeno Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (18 mg): 515-01-03917-21-001
Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (36 mg): 515-01-03918-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.05.2006.
Datum poslednje obnove dozvole: 26.08.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2023.