

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

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

INN: metilfenidat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 6,49 mg laktoze.

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 14,44 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 (18mg): Tablete oblika kapsule, žute boje sa odštampanom oznakom "ALZA 18".

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (36mg): Tablete oblika kapsule, bele boje sa odštampanom oznakom "ALZA 36".

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 više, kada se nefarmakološke mere pokažu nedovoljnim. Terapija mora biti pod nadzorom specijaliste za poremećaje ponašanja u detinjstvu. Dijagnoza se mora postaviti prema trenutnim DSM kriterijumima ili MKB smernicama i treba da se zasniva na kompletnoj istoriji bolesti i proceni pacijenta. 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. Adekvatna dijagnoza zahteva primenu medicinskih i specijalnih psiholoških, edukativnih i socijalnih metoda.

Opšti sveobuhvatani 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 abnormalni EEG. Sposobnost za učenje može ili ne mora biti oštećena.

Lečenje lekom Concerta 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.

Adekvatane 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.

4.2. Doziranje i način primene

Terapija se mora započeti pod nadzorom specijaliste za poremećaje ponašanja u detinjstvu i/ili poremećaje ponašanja adolescenata.

Pregledi pre početka terapije

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 je potrebno zabeležiti najmanje na 6 meseci, kao i beležiti rast na grafikonu;
- 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.

Doziranje

Titracija doze

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

Ostale jačine ovog leka i drugih lekova koji sadrže metilfenidat mogu biti dostupne.

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.

Pacijenti kod kojih se prvi put primenjuje metilfenidat: Kliničko iskustvo sa lekom Concerta je ograničeno kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.1). 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 pacijenata koji prvi put dobijaju metilfenidat. Pažljiva titracija doze od strane nadležnog lekara je potrebna kako bi se izbegle nepotrebno velike doze metilfenidata. Preporučena početna doza leka Concerta za pacijente koji trenutno ne uzimaju metilfenidat ili za pacijente 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 45 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

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

Dugotrajna upotreba (više od 12 meseci) kod dece i adolescenata

Bezbednost i efikasnost dugotrajne upotrebe metilfenidata nije sistematski procenjivana u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Terapija metilfenidatom nije i ne sme da bude nedefinisane dužine trajanja. Terapija metilfenidatom se uglavnom isključuje tokom ili nakon puberteta. Lekar koji odluči da primenjuje metilfenidat kod dece i adolescenata 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 deteta (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.

Odrasli

Kod adolescenata kod kojih simptomi perzistiraju i u odraslom dobu, i koji su pokazali jasnu korist od terapije, može biti prikladno da se terapija nastavi i u odraslom dobu. Međutim, započinjanje terapije lekom Concerta kod odraslih nije prikladno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Stariji pacijenti

Metilfenidat se sme upotrebljavati kod starijih osoba. Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u ovoj starosnoj grupi.

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 se mora progutati ceo sa tečnošću i ne sme se žvakati, deliti ili mrviti (videti odeljak 4.4).

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

Lek Concerta se uzima jednom dnevno, ujutru.

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 insufucijenciju, 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 abnormalnosti uključujući vaskulitis ili šlog.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapija metilfenidatom nije indikovana kod sve dece 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 deteta u odnosu na uzrast deteta.

Dugotrajna upotreba (više od 12 meseci) kod dece i adolescenata

Bezbednost i efikasnost dugotrajne upotrebe metilfenidata nije sistematski procenjivana u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Terapija metilfenidatom nije i ne treba da bude vremenski neodređena. 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, 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 kod dece i adolescenata sa ADHD-om 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 deteta (poželjno je tokom školskih raspusta). Poboljšanje se može održati i kada je lek privremeno ili trajno ukinut.

Upotreba kod odraslih

Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u slučaju započinjanja terapije kod odraslih ili rutinskog nastavka terapije kod pacijenata starijih od 18 godina. Ukoliko prestanak lečenja nije bio uspešan u vreme kada je adolescent napunio 18 godina, nastavak terapije u odraslom dobu može biti neophodan. Potrebu za daljim lečenjem ovih odraslih pacijenata treba redovno godišnje preispitati.

Upotreba kod starijih pacijenata

Metilfenidat se ne sme upotrebljavati kod starijih osoba. Bezbednost i efikasnost nije ustanovljena u ovoj starosnoj grupi.

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 10mmHg u odnosu na kontrolnu grupu. 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.**

Upotreba metilfenidata je kontraindikovana u određenim već postojećim kardiovaskularnim poremećajima, **osim ukoliko specijalista pedijatar 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 dece 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 dece ili adolescenata sa poznatom strukturnom srčanom nepravilnošću, kardiomiopatijom, ozbiljnim poremećajem srčanog ritma ili drugim ozbiljnim srčanim problemima koji mogu povećati osetljivost na simpatomimetička dejstva stimulansa.

Zloupotreba i kardiovaskularni događaji

Zloupotreba stimulanasa centralnog nervnog sistema može biti udružena sa iznenadnom smrću 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 nivo 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 ishemijskom 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. 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 dece i adolescenata bez prethodne istorije psihotičnih poremećaja ili manije. 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. 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 doznog režima 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, javi 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. Pre upotrebe metilfenidata kod dece 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

Primena metilfenidata je udružena sa pogoršanjem već postojeće anksioznosti, agitacije ili tenzije. 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 adekvatan 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 iznad "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 težini i supresija rasta kod dece.

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 težini kako se očekuje, možda će biti potrebno ukidanje terapije.

Epileptički napadi

Metilfenidat treba sa oprezom davati pacijentima sa epilepsijom.

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

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 visok rizik za zloupotrebu supstanci, metilfenidat ili drugi stimulansi možda neće biti odgovarajući pa treba razmotriti lečenje bez stumulansa.

Ukidanje leka

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

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

Zamor

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom *Lapp* laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

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*).

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.

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 obavješteni o tome da se lek Concerta mora progutati ceo, uz pomoć tečnosti. Tablete ne treba žvakati, deliti ili mrviti. 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. Zato se preporučuje da se pacijenti suzdrže od uzimanja alkohola tokom lečenja.

Upotreba sa halogenizovanim anestheticima

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

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

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 nivo ekscitacionog dopamina, može doći do farmakodinamskih interakcija kada se metilfenidat zajedno daje sa direktnim i indirektnim dopaminskim agonistima (uključujući i DOPA i triciklične antidepressive) ili sa dopaminskim antagonistima uključujući i antipsihotike.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničen broj podataka o upotrebi metilfenidata kod trudnica.

Slučajevi neonatalne kardiorespiratorne toksičnosti, posebno fetalna tahikardija i respiratorni distres su prijavljeni u vidu spontano prijavljenih slučajeva.

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 je pronađen u mleku dojilja, a koje su lečene metilfenidatom.

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

U pretkliničkim studijama nisu uočena značajna dejstva.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Concerta ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima, ni rad sa 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 česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Veoma retke ($< 1/10000$)

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

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije					
	Učestalost					
	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije		Nazofaringitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta [#] , sinuzitis [#]				
Poremećaji krvi i limfnog sistema					anemija [†] , leukopenija [†] , trombocitopenija, trombocitopenijska purpura	pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti kao što su angioneurotski edem,			

			anafilaktičke reakcije, otok aurikularnog područja, bulozna stanja, ekfolijativna 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, abnormalno ponašanje, nagle promene raspoloženja, tikovi*, inicijalna insomnija [#] , smanjen libido [#] , napetost [#] , bruksizam [#] , napad panike [#]	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*, nenormalno razmišljanje, apatija [†] , ponašanje koje se ponavlja, preterana fokusiranost	deluzije* [†] , poremećaji mišljenja*, zavisnost. Slučajevi zloupotrebe i zavisnosti su češće opisani kod formulacije sa trenutnim oslobađanjem
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vrtoglavica, diskinezija, psihomotorna hiperaktivnost, pospanost,	sedacija, tremor [†] , letargija [#]		konvulzije, horeoatetoidni pokreti, reverzibilni ishemijski neurološki deficit,	cerebrovaskularni poremećaji* [†] (uključujući vaskulitis, cerebralnu hemoragiju,

		parestezija [#] , tenziona glavobolja [#]			neuroleptičk i maligni sindrom (NMS; slučajevi su slabo dokumentov ani i u najvećem broju slučajeva pacijenti su takođe primali drugi lek, tako da uloga metilfenidat a je nejasna).	cerebrovaskul arne događaje, cerebralni arteritis, cerebralnu okluziju), Grand mal konvulzije*, migrena [†]
Poremećaji oka		poremećaj akomodacije [#]	zamagljen vid [†] , suvo oko [#]	teškoće pri vizuelnoj akomoda ciji, poremeć aji vida, diplopija		midrijaza
Poremećaji uha i labirinta		vertigo [#]				
Kardiološki poremećaji *		aritmija, tahikardija, palpitacije	bol u grudima	angina pektoris	srčani zastoj, infarkt miokarda	supraventikula rna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole [†] , ekstrasistole [†]
Vaskularni poremećaji *		hipertenzija	naleti vrućine [#]		cerebralni arteritis i/ili okluzija, osećaj hladnoće na perifernim delovima tela [†] , <i>Raynaud-ov</i> fenomen	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj, orofaringealni bol	dispnea [†]			

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	angioneurotski edem, bulozna stanja, ekfolijativna stanja	hiperhidroza [†] , 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 eruption</i>)	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija, mišićna napetost [#] , spazam mišića [#]	mijalgija [†] , mišićni trzaji		mišićni grčevi	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			hematurija, polakiurija			

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Erektilna disfunkcija [#]		ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		pireksija, retardacija rasta prilikom produžene upotrebe kod dece*, zamor [†] , iritabilnost [#] , osećaj nervoze [#] , astenija [#] , žed [#]	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*		snižen broj trombocita, abnormalni 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.

[†] Učestalost izvedena iz kliničkih ispitivanja kod dece i adolescenata i prijavljena sa većom učestalošću u kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata.

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 adekvatna cirkulacija i respiracija; spoljnje 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: psihostimulansi i nootropni lekovi, simpatikomimetici centralnog delovanja

ATC šifra: N06BA04

Mehanizam dejstva

Metilfenidat-hidrochlorid 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

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

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

Osam stotina devedeset i devet (899) odraslih osoba sa ADHD-om uzrasta od 18 do 65 godina je procenjivano u tri dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije u trajanju od 5 do 13 nedelja. Primena leka Concerta u rasponu doza od 18 mg/dan do 72 mg/dan je dovela do određene kratkotrajne efikasnosti, ali ne i konzistentne efikasnosti nakon 5 nedelja primene. U jednoj studiji, u kojoj je odgovor bio definisan kao najmanje 30% smanjenje simptoma u odnosu na osnovnu ukupnu vrednost rezultata prema *Conners*-ovoj skali za procenu simptoma kod odraslih sa ADHD-om (engl. *Conners Adult ADHD Rating Scale, CAARS*) u 5. nedelji (parametar efikasnosti) i uz pretpostavku da

pacijenti kod kojih nedostaju podaci sa poslednje vizite nisu imali odgovor, analiza podataka je pokazala da je značajno veći procenat pacijenata odgovorio na terapiju lekom Concerta u dozama od 18, 36 ili 72 mg/dan u poređenju sa placebo. U druge dve studije, analizirane sa pretpostavkom da pacijenti kod kojih nedostaju podaci sa poslednje vizite nisu imali odgovor, brojčano su pokazane prednosti leka Concerta u odnosu na placebo, ali statistički značajna razlika u broju pacijenata koji zadovoljavaju unapred određene kriterijume za odgovor na terapiju, nije pokazana u poređenju leka Concerta i placeba.

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. 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, 18, 36 i 54 mg dnevno, kod odraslih osoba, C_{max} i $PIK_{(0-inf)}$ metilfenidata su bili proporcionalni dozi.

Distribucija

Koncentracije u plazmi metilfenidata, kod odraslih, opadaju biekspencijalno 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 nepromenjeno 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.

Uticaj 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 $PIK_{(0-inf)}$ 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 $PIK_{(0-inf)}$ 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.

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. Preklinički 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-embrionalni/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 (18mg):
butilhidroksitoluen (E321),
celulozaacetat,
hipromeloza 3cPs,

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:

Opadry II Yellow YS-30-12788-A:
laktoza, monohidrat,
hipromeloza 15cp,
titan-dioksid (E171),
triacetin,
gvožđe-oksid, žuti,
stearinska kiselina.

Spoljnji omotač:

Opadry II Clear YS-1-19025A:
hipromeloza 6cp,
makrogol 400;
karnauba vosak.

Mastilo za štampu:

Opacode Black NS-78-17715:
gvožđe-oksid, crni (E172),
izopropilalkohol,
propilenglikol,
hipromeloza 6cp,
voda, prečišćena.

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

butilhidroksitoluen (E321),
celulozaacetat,
hipromeloza 3cPs,
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:

Opadry II White YS-30-18037:
laktoza, monohidrat,
hipromeloza 15cp,
titan-dioksid (E171),
triacetin.

Spoljnji omotač:

Opadry II Clear YS-1-19025A:
hipromeloza 6cp,
makrogol 400;
karnauba vosak.

Mastilo za štampu:

Opacode Black NS-78-17715:
gvožđe-oksidi, crni (E172),
izopropilalkohol,
propilenglikol,
hipromeloza 6cp,
voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, zaštićeno od vlage.

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)

Nema posebnih zahteva.

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (18mg): 515-01-01965-16-001

Concerta, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (36mg): 515-01-01969-16-001

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

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

Datum prve dozvole: 25.05.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.02.2017.

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

Datum prve dozvole: 25.05.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.