

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Concerta 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 18 mg metilfenidatklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 6,5 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Žuta tableta u obliku kapsule koja na jednoj strani ima oznaku „alza 18” otisnutu crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Concerta je indicirana kao dio opsežnog programa liječenja poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (prema engl. «*Attention deficit hyperactivity disorder*» - ADHD) u djece od 6 godina i starije, kada se rehabilitacijske mjere same pokažu nedostatnim. Liječenje mora biti pod kontrolom liječnika specijaliste za poremećaj ponašanja kod djece. Dijagnozu je potrebno postaviti prema važećim DSM kriterijima ili ICD smjernicama te se mora temeljiti na potpunoj anamnezi i procjeni bolesnika. Dijagnoza ne može biti utemeljena samo na prisutnosti jednoga ili više simptoma.

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

Opsežan program liječenja uobičajeno uključuje psihološke, obrazovne i socijalne mjere kao i farmakoterapiju i namijenjen je za stabiliziranje djece s bihevioralnim sindromom za koji su karakteristični simptomi koji u povijesti bolesti mogu uključivati kronično kratak interval pažnje, odvlačenje pažnje, emocionalnu labilnost, impulzivnost, umjerenu do tešku hiperaktivnost, manje neurološke znakove i abnormalni EEG. Sposobnost učenja može, ali ne mora biti narušena.

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod nadzorom specijalista koji se bavi poremećajima ponašanja u djetinjstvu i/ili adolescenciji.

Pregledi prije početka liječenja

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

Pregledi tijekom liječenja

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

- Krvni tlak i puls je potrebno zabilježiti na grafikonu pri svakoj prilagodbi doze, te najmanje svakih 6 mjeseci;
- Visinu, težinu i apetit je potrebno pratiti i bilježiti najmanje svakih 6 mjeseci, te bilježiti rast na grafikonu;
- Razvoj novih ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja potrebno je pratiti pri svakoj prilagodbi doze, a potom najmanje svakih 6 mjeseci i tijekom svake posjete.

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

Doziranje

Titracija doze lijeka

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

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

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

Maksimalna dnevna doza Concerte je 54 mg.

Bolesnici koji prethodno nisu uzimali metilfenidat: Kliničko iskustvo s Concertom kod bolesnika koji prethodno nisu uzimali metilfenidat, je ograničeno (vidjeti dio 5.1.). Concerta ne mora biti indicirana u sve djece s ADHD poremećajem. Za liječenje bolesnika kojima je metilfenidat nov mogu se smatrati dovoljnima niže doze metilfenidata formulacije kraćeg djelovanja. Liječnik mora pažljivo titrirati dozu

kako bi izbjegao nepotrebne visoke doze metilfenidata. Preporučena početna doza Concerte za bolesnike koji trenutno ne koriste metilfenidat ili za bolesnike koji ne koriste metilfenidat, ali koriste druge stimulanse, je 18 mg jednom dnevno.

Bolesnici koji trenutno uzimaju metilfenidat: Preporučena doza Concerte za bolesnike koji trenutno uzimaju metilfenidat tri puta dnevno, pri dozama od 15 do 45 mg/dan dana je u Tablici 1. Preporuke doziranja temelje se na trenutnom načinu doziranja i kliničkoj procjeni.

TABLICA 1

Preporučena doza Concerte prilikom prelaska s drugih/ostalih metilfenidatklorida, ako (gdje) su dostupni

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

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

Dugotrajna (dulja od 12 mjeseci) primjena kod djece i adolescenata

Sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene metilfenidata nije sustavno procijenjena u kontroliranim ispitivanjima. Liječenje metilfenidatom nije i ne smije biti nedefiniranog trajanja. Uobičajeno je da se lijek prestaje uzimati tijekom ili nakon puberteta. Liječnici koji se odluče na primjenu metilfenidata tijekom dužeg vremena (duže od 12 mjeseci) kod djece i adolescenata s ADHD-om, moraju periodički ponovno procijeniti dugotrajnu korist lijeka za pojedinog bolesnika, s probnim razdobljima bez lijeka, kako bi procijenili funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije. Preporučuje se da se liječenje metilfenidatom prekine barem jedanput godišnje kako bi se moglo procijeniti stanje djeteta (bolje tijekom ljetnih školskih praznika). Poboljšanje može biti zadržano i nakon privremenog ili trajnog prestanka uzimanja lijeka.

Smanjenje doze i prekid uzimanja

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

Odrasli

U adolescenata kod kojih su simptomi ustrajni i u odrasloj dobi, te kod kojih je liječenje pokazalo jasnu korist, nastavak liječenja i u odrasloj dobi može biti prikladan. Međutim, započeti liječenje Concertom u odraslih nije prikladno (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Stariji bolesnici

Metilfenidat se ne smije primjenjivati kod starijih bolesnika. Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini.

Djeca mlađa od 6 godina

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

Način primjene

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

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

Concerta se primjenjuje jedanput dnevno ujutro.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Dugotrajna (dulja od 12 mjeseci) primjena kod djece i adolescenata

Sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene metilfenidata nije sustavno procijenjena u kontroliranim ispitivanjima. Liječenje metilfenidatom nije i ne smije biti nedefiniranog trajanja. Uobičajeno je da liječenje metilfenidatom prestaje tijekom ili nakon puberteta. Bolesnike na dugotrajnoj primjeni (npr. dulje od 12 mjeseci) mora se pažljivo i kontinuirano pratiti prema smjericama u dijelovima 4.2. i 4.4. vezano uz srčani i krvožilni status, rast, apetit, razvoj 'de novo' ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja. Psihijatrijski poremećaji koje je potrebno motriti opisani su u tekstu niže i uključuju (ali nisu ograničeni samo na) motorne ili vokalne tikove, agresivno i neprijateljsko ponašanje, agitaciju, anksioznost, depresiju, psihozu, maniju, deluzije, iritabilnost, pomanjkanje spontanosti, ustezanje i prekomjerno trajanje djelovanja.

Liječnici koji se odluče na primjenu metilfenidata tijekom dužeg vremena (duže od 12 mjeseci) kod djece i adolescenata s ADHD-om, moraju periodički ponovno preispitati dugotrajnu korist lijeka za pojedinog bolesnika, s probnim razdobljima bez lijeka, kako bi procijenili funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije. Preporučuje se da se liječenje metilfenidatom prekine barem jedanput godišnje kako bi se moglo procijeniti stanje djeteta (bolje tijekom ljetnih školskih praznika). Poboljšanje se može zadržati i nakon privremenog ili trajnog prestanka uzimanja lijeka.

Primjena kod odraslih

Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena za početak liječenja u odraslih ili rutinskom nastavku liječenja bolesnika iznad 18 godina starosti. Ukoliko prestanak liječenja nije bio uspješan u vrijeme kada je adolescent napunio 18 godina, nastavak liječenja i u odrasloj dobi može biti neophodan. Potrebu za nastavkom liječenja ovih odraslih bolesnika potrebno je redovito godišnje preispitati.

Primjena kod starijih bolesnika

Metilfenidat se ne smije primjenjivati kod starijih bolesnika. Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini.

Primjena kod djece mlađe od 6 godina

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

Srčani i krvožilni status

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

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

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

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

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

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

Pogrešna uporaba te srčani i krvožilni događaji

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

Cerebrovaskularni poremećaj

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

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

Liječenje metilfenidatom nije kontraindicirano kod bolesnika s hemiplegičnom cerebralnom paralizom.

Psihijatrijski poremećaji

Komorbiditet psihijatrijskih poremećaja u ADHD-u je čest i mora se uzeti u obzir kada se propisuju stimulanse. U slučaju pojave psihijatrijskih simptoma ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih poremećaja, metilfenidat ne smije davati osim u slučajevima kada korist liječenja nadilazi rizik za bolesnika.

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

Egzacerbacija postojećih simptoma psihoze ili manije

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

Pojava novih simptoma psihoze ili manije

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

Agresivno i neprijateljsko ponašanje

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

Suicidalne sklonosti

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

Tikovi

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

Anksioznost, agitacija ili napetost

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

Oblici bipolarnog poremećaja

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

Rast

Umjereno smanjenje dobivanja na težini i usporeni rast prijavljeni su kod dugotrajne primjene metilfenidata kod djece.

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

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

Napadaji

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

Prijapizam

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

Primjena sa serotonergičkim lijekovima

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

Zlouporaba, pogrešna uporaba ili uporaba u različita svrhe

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

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

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

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

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

Ustezanje

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

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

Umor

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

Pomoćne tvari:

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

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

Izbor formulacije metilfenidata

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

Provjera supstance

Ovaj lijek sadrži metilfenidat koji može prouzročiti lažno pozitivan laboratorijski rezultat na amfetamine, posebno kod imunoesej testiranja (engl. „*Immunoassay screen test*“).

Insuficijencija jetre ili bubrega

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

Hematološki učinci

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

Potencijal za opstrukciju probavnog sustava

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

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

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

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

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

Farmakodinamičke interakcije

Anti-hipertenzivni lijekovi

Metilfenidat može smanjiti učinkovitost lijekova za liječenje hipertenzije.

Primjena s lijekovima za povišenje krvnog tlaka

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

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

Primjena s alkoholom

Alkohol može uzrokovati egzacerbaciju nuspojava SŽS-a koje uzrokuju lijekovi iz grupe psihostimulansa, uključujući metilfenidat. Zbog toga se savjetuje da se bolesnici suzdrže od alkohola tijekom liječenja.

Serotonergički lijekovi

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

Primjena s halogeniranim anestheticima

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

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

Sigurnost dugotrajne primjene metilfenidata u kombinaciji s klonidinom ili drugim alfa-2 agonistima centralnog djelovanja nije sustavno procijenjena.

Primjena s dopaminergičkim lijekovima

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Slučajevi neonatalne kardio-respiratorne toksičnosti, posebno fetalna tahikardija i respiratorni distress, prijavljeni su kao spontane prijave.

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

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

Dojenje

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

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

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

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu primijećeni relevantni učinci.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

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

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave					
	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava [#] , sinusitis [#]				
Poremećaji krvi i limfnog sustava					anemija [†] , leukopenija [†] , trombocitopenija, trombocitopenična purpura	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivost i poput angioneurotskog edema, anafilaktičnih reakcija, otekline aurikularnog područja, bulozna stanja, ekfolijativna stanja, urtikarije, pruritus, osipi i erupcije			
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija i smanjen apetit [†] , umjereno smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini i visini tijekom produljene primjene kod djece*				

Psihijatrijski poremećaji	nesanica, nervoza	afektivna labilnost, agresivnost*, agitacija*, anksioznost*†, depresija*#, iritabilnost, abnormalno ponašanje, promjene raspoloženja, tikovi*, inicijalna insomnija#, depresivno raspoloženje#, smanjen libido#, tenzija#, bruksizam^, napadaj panike#	psihotični poremećaji*, auditorne, vizualne i taktilne halucinacije*, ljutnja, suicidalne ideje*, promijenjeno raspoloženje, nemir†, suženje, pogoršanje postojećih tikova Tourettovog sindroma*, logoreja hipervigilnost, poremećaj spavanja	manija*†, dezorijentacija, poremećaj libida, stanje konfuzije†,	pokušaj suicida (uključujući izvršen suicid)*†, prolazno depresivno raspoloženje*, abnormalno razmišljanje, apatija†, ponašajuće ponašanje, prefokusiranje	deluzije*†, poremećaj misli*, ovisnost, slučajevi zlorabe i ovisnosti bili su prijavljeni, ali češće s formulacijama trenutnog oslobađanja
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, diskinezija, psihomotorna hiperaktivnost, somnolencija, parestezija#, tenzijska glavobolja#	sedacija, tremor† letargija#		konvulzije, koreoatetoidni pokreti, reverzibilni neurološki ishemički deficit, neuroleptički maligni sindrom (NMS prijave su bile slabodokumentirane i u većini slučajeva bolesnik je primao i druge lijekove tako da je uloga metilfenidata nejasna)	cerebrovaskularni poremećaji*† (uključuju vaskulitis, cerebralna krvarenja, cerebrovaskularne događaje, cerebralne arteritise, cerebralne okluzije) konvulzije, "Grand mal" konvulzije, migrena†, disfemija
Poremećaji oka		poremećaj akomodacije oka#	zamućen vid†, suho oko#	poteškoće u vidnoj akomodaciji, oštećenje vida, diplopija		midrijaza
Poremećaji		vertigo#				

uha i labirinta						
Srčani poremećaji*		aritmija, tahikardija, palpitacije	bol u prsima	angina pectoris	srčani arrest, infarkt miokarda	supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole [†] , ekstrasistole [†]
Krvožilni poremećaji*		hipertenzija	nalet vrućine [#]		cerebralni arteritis i/ili okluzija, periferna hladnoća, Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, orofaringealna bol	dispneja [†]			
Poremećaji probavnog sustava		bol u gornjem abdomenu, proljev, mučnina [†] , nelagoda u abdomenu, povraćanje, suha usta [†] , dispepsija [#]	konstipacija [†]			
Poremećaji jetre i žuči		povišena alanin aminotransfera za [#]	povišeni enzimi jetre		abnormalan rad jetre uključujući akutno zatajenje jetre i jetrenu komu, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bilirubin u krvi [†]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija, pruritus, osip, urtikarija	angioneurotski i edem, bulozna stanja, ekfolijativna stanja	hiperhidroza [†] , makularni osip, eritem	multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, osip izazvan lijekom	
Poremećaji mišićno-koštanog		artralgija, mišićna napetost [#] ,	mijalgija [†] , mišićni trzaji		mišićni grčevi	trizmus [^]

sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi [#]				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			hematurija polakiurija			inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija [#]		ginekomastija		Prijapizam, povećana i produljena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, usporen rast tijekom produljene primjene kod djece*, umor [†] , razdražljivost [#] , osjećaj nerвозe [#] , astenija [#] , žeđ [#]	bol u prsima		iznenadna srčana smrt*	nelagoda u prsima [†] , hiperpireksija
Pretrage		promjene krvnog tlaka i srčane frekvencije (uobičajeno porast), gubitak na težini*	šum srca*		smanjeni trombociti, abnormalan nalaz leukocita	

*vidjeti dio 4.4.

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

[†] Učestalost izvedena iz kliničkih ispitivanja s djecom i adolescentima i prijavljena kao viša učestalost u kliničkim ispitivanjima s odraslim bolesnicima.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

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

Znakovi i simptomi

Znakovi i simptomi akutnog predoziranja metilfenidatom, prvenstveno su posljedica prevelike stimulacije središnjeg živčanog sustava i prekomjernog simpatomimetičkog učinka, a mogu uključivati slijedeće:

povraćanje, agitaciju, tremor, hiperrefleksiju, trzanje mišića, konvulzije (nakon kojih može slijediti koma), euforiju, konfuziju, halucinacije, delirij, znojenje, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, hiperpireksiju, tahikardiju, palpitacije, srčane aritmije, hipertenziju, midrijazu i suhoću sluznice.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot kod predoziranja metilfenidatom.

Liječenje se sastoji od odgovarajućih suportivnih mjera.

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

U tri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 5 do 13 tjedana, procijenjeno je osamsto devedeset i devet (899) odraslih osoba u dobi od 18 do 65 godina s ADHD-om. Concerta u rasponu doza 18 do 72 mg/dnevno pokazala je izvjesnu kratkotrajnu djelotvornost, ali ne i konzistentnu djelotvornost nakon pet tjedana. U jednom ispitivanju, u kojem je odgovor bio definiran kao barem 30 %-tno smanjenje u odnosu na osnovnu ukupnu vrijednost rezultata na Connerovoj skali za ocjenu ADHD-a u odraslih (CAARS) ADHD u Tjednu 5 (završna točka) i u kojem analizirani pouzdani ispitanici s nedostatnim podacima pri zadnjoj posjeti nisu imali odgovor, pri dozama od 18, 36 ili 72 mg/dnevno, značajno veći broj je imao odgovor na liječenje Concertom u usporedbi s placebo. U druga dva ispitivanja,

u kojima analizirani ispitanici s nedostatnim podacima pri zadnjoj posjeti nisu imali odgovor, Concerta je u usporedbi s placebo imala prednost, ali nije pokazana statistički značajnu razlika, između Concerte i placeba, u omjeru bolesnika koji zadovoljavaju unaprijed definirane kriterije odgovora.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

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

Nakon primjene Concerte 18, 36, i 54 mg/dan kod odraslih, u jednokratnim dozama, vrijednost metilfenidata C_{\max} i AUC_{inf} bile su proporcionalne dozi.

Distribucija

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

Biotransformacija

Kod ljudi, metilfenidat se primarno metabolizira de-esterifikacijom u alfa-fenil-piperidin octenu kiselinu (PPA, približno 50-struki nivo nepromijenjene tvari) koja ima malo ili uopće nema farmakološkog djelovanja. U odraslih, metabolizam Concerte primijenjene jednom dnevno, procijenjen metaboliziranjem u PPA sličan je kao kod metilfenidata primijenjenog tri puta dnevno. Metabolizam Concerte primijenjene jednom dnevno, jednokratno i ponovljenim dozama je sličan.

Eliminacija

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

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

Učinak hrane

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

Posebne populacije

Spol

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

Rasa

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

Dob

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

Insuficijencija bubrega

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

Insuficijencija jetre

Nema iskustva s primjenom Concerte u bolesnika s insuficijencijom jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

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

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

Trudnoća-embrionalni/fetalni razvoj

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

butilhidroksitoluen (E321)

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

Ovojnica tablete

željezov oksid, žuti (E172)
hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
stearatna kiselina
titanijev dioksid (E171)
triacetin

Prozirni sloj

karnauba vosak
hipromeloza (E464)
makrogol 400

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
hipromeloza (E464)
propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

30 tableta s produljenim oslobađanjem

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-078951991

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.12.2020.