

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 18 mg metilfenidatijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 6,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Ovalna rumena tableta z napisom "alza 18" na eni strani, natisnjenim s črnim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Zdravilo Concerta je indicirano kot del celovitega programa zdravljenja motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder) pri otrocih, starih šest let ali več, in pri odraslih, kadar samo korektivni ukrepi ne zadostujejo.

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je specializiran za zdravljenje ADHD, kot je strokovno usposobljen pediater, psihiater za otroke in mladostnike (pedopsihiater) ali psihiater za odrasle.

Posebne zahteve za postavljanje diagnoze ADHD pri otrocih

Diagnozo je treba postaviti skladno s trenutnimi kriteriji DSM ali po ICD smernicah in mora temeljiti na popolni anamnezi in pregledu bolnika. Zaželeno je, da diagnozo potrdi še tretja oseba, in ne smemo je postaviti le na osnovi enega ali nekaj simptomov.

Specifična etiologija tega sindroma ni znana in enotne diagnostične preiskave zanj ni. Za pravilno diagnozo je potrebna uporaba medicinskih in posebnih psiholoških, izobraževalnih in socialnih sredstev.

Celovit program zdravljenja ADHD običajno vključuje psihološke, izobraževalne in socialne ukrepe ter farmakoterapijo. Njegov cilj je stabilizirati otroke z vedenjskim sindromom, za katerega so značilni različni simptomi, na primer kronično pojavljanje kratkotrajnega obsega pozornosti, hitre odvrnitve pozornosti, čustvena labilnost, impulzivnost, zmerna do huda hiperaktivnost, blagi nevrološki znaki in nenormalni izvid EEG v pretekli anamnezi. Sposobnost učenja je lahko zmanjšana ali ne.

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano pri vseh otrocih z ADHD in odločitev za uporabo zdravila mora biti osnovana na temeljiti oceni jakosti in trajanja otrokovih simptomov glede na njegovo starost.

Nujen je ustrezen pristop k izobraževanju, pogosto je potrebno tudi psihosocialno ukrepanje. Če se korektivni ukrepi izkažejo za nezadostne, mora odločitev o predpisovanju stimulantov temeljiti na celoviti oceni jakosti otrokovih simptomov. Odločitev o uporabi metilfenidata naj vedno poteka na ta način, v skladu z odobreno indikacijo in smernicami za predpisovanje zdravila oz. diagnostičnimi smernicami.

Posebne zahteve za postavljanje diagnoze ADHD pri odraslih

Diagnozo je treba postaviti skladno z veljavnimi kriteriji DSM ali po ICD smernicah in mora temeljiti na popolni anamnezi in pregledu bolnika.

Specifična etiologija tega sindroma ni znana in enotne diagnostične preiskave zanj ni. Za odrasle z ADHD je značilna simptomatika, ki vključuje nemir, nepotrepljivost in nepozornost. Simptomi, kot je hiperaktivnost, se s starostjo zmanjšujejo, verjetno zaradi prilagajanja, razvoja živčnega sistema in samozdravljenja. Po drugi strani pa so simptomi nepozornosti pri odraslih z ADHD izrazitejši in jih močneje prizadenejo. Pri odraslih mora diagnostika vključevati strukturiran pogovor z bolnikom za ugotavljanje trenutnih simptomov. Potrditi je treba predhodno ADHD v otroštvu, ki jo je treba opredeliti retrospektivno (po podatkih v bolnikovi dokumentaciji ali s pomočjo ustreznih in strukturiranih vprašalnikov oziroma pogovorov, če predhodna dokumentacija ni na voljo). Zaželeno je, da diagnozo potrdi še tretja oseba, in zdravljenja se ne sme uvesti, če simptomov ADHD v otroštvu ni mogoče zanesljivo potrditi. Diagnoze ne smemo postaviti le na osnovi enega ali nekaj simptomov. Pri odraslih mora biti odločitev za uporabo zdravila osnovana na temeljiti oceni, diagnoza pa mora vključevati zmerno ali hudo funkcionalno motnjo na najmanj 2 področjih (na primer na področju socialne, akademske in/ali poklicne uspešnosti), ki na življenje posameznika vpliva na več ravneh.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je specializiran za zdravljenje ADHD, kot je strokovno usposobljen pediater, psihiater za otroke in mladostnike (pedopsihiater) ali psihiater za odrasle.

Presejalno testiranje pred zdravljenjem

Pri odraslih, ki zdravila Concerta še niso jemali in, če to zahtevajo nacionalne smernice, je pred uvedbo zdravljenja potreben pregled pri kardiologu, da se preveri odsotnost srčnožilnih kontraindikacij.

Preden predpišete to zdravilo, opravite začetni pregled bolnikovega srčnožilnega sistema, vključno s krvnim tlakom in srčno frekvenco. Celovita anamneza naj vključuje podatke o drugih zdravilih, ki jih bolnik sočasno jemlje, drugih sedanjih in preteklih boleznih in psihiatričnih motnjah ali simptomih ter družinski anamnezi nenadnih srčnih/nepričakovanih smrtnih in diagram rasti z natančnimi vrednostmi telesne višine in mase pred začetkom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Neprekinjeno spremljanje bolnikov

Ves čas je treba spremljati bolnikovo rast ter psihiatrični status in stanje srčnožilnega sistema (glejte tudi poglavje 4.4).

- Krvni tlak in frekvenco pulza zabeležite v kartoteko ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato najmanj vsakih 6 mesecev.
- Pri otrocih je treba najmanj vsakih 6 mesecev beležiti tudi bolnikovo telesno višino, maso in apetit, ter zrisati diagram rasti.
- Pri odraslih je treba redno beležiti telesno maso.
- Ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih 6 mesecev in ob vsakem bolnikovem obisku je treba preveriti, ali je prišlo do novega pojava oziroma do poslabšanja obstoječe psihiatrične motnje.

Pri bolnikih je treba spremljati tudi verjetnost ne-jemanja, napačne uporabe ali zlorabe metilfenidata.

Prilagajanje odmerka

Na začetku zdravljenja z metilfenidatom je treba skrbno prilagoditi odmerek. Zdravilo je treba uvesti v najnižjem možnem odmerku. Za predpisovanje odmerka med 18 mg in 36 mg je na voljo tudi jakost 27 mg.

Na voljo so lahko tudi druge jakosti tega zdravila in druga zdravila, ki vsebujejo metilfenidat.

Odmerek lahko prilagajate oz. povečujete v korakih po 18 mg. Na splošno lahko odmerek prilagajate v razmikih približno enega tedna.

Za otroke je največji dnevni odmerek zdravila Concerta 54 mg.

Za odrasle je največji dnevni odmerek zdravila Concerta 72 mg.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Otroci, ki še niso jemali metilfenidata: Zdravilo Concerta ni nujno indicirano pri vseh otrocih s sindromom ADHD. Manjši odmerki kratkotrajno delujočih oblik metilfenidata so lahko zadostni za zdravljenje otrok, ki še niso jemali metilfenidata. Lečeči zdravnik mora odmerke prilagajati previdno, da ne bi uporabil nepotrebno velikih odmerkov metilfenidata. Priporočeni začetni odmerek zdravila Concerta za otroke, ki trenutno ne jemljejo metilfenidata, in za tiste, ki jemljejo druge stimulanse in ne metilfenidat, je 18 mg enkrat na dan.

Odrasli

Odrasli, ki še niso jemali metilfenidata: Zdravilo Concerta ni nujno indicirano pri vseh odraslih s sindromom ADHD. Manjši odmerki kratkotrajno delujočih oblik metilfenidata so lahko zadostni za zdravljenje odraslih, ki še niso jemali metilfenidata. Lečeči zdravnik mora odmerke prilagajati previdno, da ne bi uporabil nepotrebno velikih odmerkov metilfenidata. Priporočeni začetni odmerek zdravila Concerta za odrasle, ki trenutno ne jemljejo metilfenidata, in za tiste, ki jemljejo druge stimulanse in ne metilfenidat, je 18 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki trenutno jemljejo metilfenidat: Priporočeni odmerek zdravila Concerta za bolnike, ki trenutno jemljejo metilfenidat trikrat na dan v odmerku od 15 do 60 mg/dan, je podan v Preglednici 1. Priporočila za odmerjanje temeljijo na trenutni shemi odmerjanja in klinični presoji.

PREGLEDNICA 1

Priporočena pretvorba odmerka pri prehodu z drugih shem zdravljenja z metilfenidati jevim kloridom, če so le-te na voljo, na zdravilo Concerta

Prejšnji dnevni odmerek metilfenidati jevega klorida	Priporočeni odmerek zdravila Concerta
5 mg metilfenidata trikrat na dan	18 mg enkrat na dan
10 mg metilfenidata trikrat na dan	36 mg enkrat na dan
15 mg metilfenidata trikrat na dan	54 mg enkrat na dan
20 mg metilfenidata trikrat na dan	72 mg enkrat na dan

Če v enem mesecu po ustrezni prilagoditvi odmerka ni opaziti izboljšanja, morate zdravilo ukiniti.

Dolgotrajna uporaba (več kot 12 mesecev)

V nadzorovanih preskušanjih niso sistematično ovrednotili varnosti in učinkovitosti dolgotrajne uporabe metilfenidata. Zdravljenje z metilfenidatom ne sme biti pretirano dolgo in tudi ni potrebe, da bi bilo. Pri otrocih in mladostnikih se zdravljenje z metilfenidatom običajno ukine med puberteto ali po

njej. Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajnejšo uporabo metilfenidata (več kot 12 mesecev) pri bolniku z ADHD, mora periodično vrednotiti dolgotrajno korist zdravila za posameznega bolnika, s poskusnimi obdobji brez jemanja zdravila, da bi lahko ocenil vedenje bolnika brez farmakoterapije. Prekinitev zdravljenja z metilfenidatom, z namenom vrednotenja bolnikovega stanja je priporočena najmanj enkrat na leto (pri otrocih najbolje med šolskimi počitnicami). Izboljšanje se lahko ohrani, tudi po začasni ali popolni ukinitvi zdravila.

Zmanjšanje odmerka in ukinitvev zdravila

Če se v enem mesecu po ustrezni prilagoditvi odmerka simptomi ne izboljšajo, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti. Če se pojavi paradokсно poslabšanje simptomov ali nastopijo drugi resni neželeni učinki, je treba odmerek zdravila zmanjšati ali prekiniti zdravljenje.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Metilfenidata ne smete uporabljati pri starostnikih. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini ni bila ugotovljena. Uporabe zdravila Concerta za ADHD pri bolnikih starejših od 65 let niso proučevali.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali uporabe metilfenidata.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso proučevali uporabe metilfenidata.

Otroci, mlajši od 6 let

Metilfenidata ne smete uporabljati pri otrocih mlajših od 6 let. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini ni bila ugotovljena.

Način uporabe

Zdravilo Concerta je treba jemati peroralno enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Zdravilo Concerta se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Concerta mora bolnik pogoltniti celo s pomočjo tekočine in ga ne sme žvečiti, razdeliti ali zdrobiti (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na metilfenidat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- glavkom
- feokromocitom
- zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (MAO) ali še najmanj 14 dni po njihovi ukinitvi, ker lahko pride do hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.5)
- hipertiroza ali tirotoksikoza
- diagnoza ali anamneza hude depresije, nervozne anoreksije/motenj prehranjevanja, samomorilnih nagnjenj, psihotičnih simptomov, resnih vedenjskih motenj, manije, shizofrenije, psihopatske oz. mejne (čustveno neuravnovešene) osebnostne motnje

- diagnoza ali anamneza hude ali epizodne bipolarne (afektivne) motnje (tipa I), ki ni dobro nadzorovana
- obstoječe srčnožilne bolezni vključno s hudo hipertenzijo, srčnim popuščanjem, arterijsko okluzivno boleznijo, angino pectoris, hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako, kardiomiopatijami, miokardnim infarkt, potencialno življenje ogrožujočimi aritmijami in motnjami v delovanju ionskih kanalčkov
- obstoječe cerebrovaskularne motnje, možganska anevrizma, žilne bolezni, vključno z vaskulitisom ali kapjo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano pri vseh bolnikih z ADHD in odločitev za uporabo zdravila mora biti osnovana na temeljiti oceni jakosti in trajanja bolnikovih simptomov. Pri odločanju za zdravljenje pri otrocih je treba oceniti jakost in trajanje otrokovih simptomov glede na njegovo starost (6-18 let).

Dolgotrajna uporaba zdravila (več kot 12 mesecev)

V nadzorovanih preskušanjih niso sistematično preučevali varnosti in učinkovitosti dolgotrajne uporabe metilfenidata. Zdravljenje z metilfenidatom ne sme biti pretirano dolgo in tudi ni potrebe, da bi bilo. Pri otrocih in mladostnikih zdravljenje z metilfenidatom običajno ukinemo v času pubertete ali po njej. Bolnike na dolgotrajni terapiji (t.j. več kot 12 mesecev) je treba skrbno in neprekinjeno spremljati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4, da preverimo stanje njihovega srčnožilnega sistema, rasti (pri otrocih), telesne mase in apetita ter ugotovimo morebiten pojav nove, ali poslabšanje obstoječe psihiatrične motnje. Psihiatrične motnje, na katere je treba biti pozoren, so navedene spodaj in vključujejo motorične ali govorne tike, agresivno ali sovražno vedenje, razdražljivost, tesnobo, depresijo, psihozo, manijo, privide, razdražljivost, pomanjkanje spontanosti, umik vase in pretirano perseveracijo.

Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajno zdravljenje (več kot 12 mesecev) z metilfenidatom, mora periodično s poskusnimi obdobji, ko bolnik ne jemlje zdravila, ocenjevati korist dolgotrajne uporabe zdravila za posameznega bolnika, da oceni stanje bolnika, kadar ne jemlje farmakoterapije. Priporočljivo je, da zdravnik vsaj enkrat na leto zdravljenje z metilfenidatom prekine (pri otrocih najbolje med šolskimi počitnicami), da lahko oceni bolnikovo stanje. Izboljšanje se lahko ohrani tudi po začasni ali popolni ukinitvi zdravila.

Uporaba pri starostnikih

Metilfenidata se ne sme uporabljati pri starostnikih. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini ni bila ugotovljena. Uporabe zdravila Concerta za ADHD pri bolnikih starejših od 65 let niso proučevali.

Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let

Metilfenidata ne smete uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini ni bila ugotovljena.

Stanje srčnožilnega sistema

Pri bolnikih, pri katerih razmišljate o zdravljenju s psihostimulanti, morate pridobiti skrbno anamnezo (vključno s podatki o nenadni srčni ali nepojasneni smrti ali pojavu maligne aritmije v družinski anamnezi) ter pri njih opraviti pregled za oceno morebitnega obstoja srčne bolezni z nadaljnjimi specialističnimi preiskavami srca, če začetni izvidi nakazujejo tovrstno bolezen. Če se med zdravljenjem z metilfenidatom pojavijo simptomi, kot so palpitacije, bolečine v prsih ob naporu, nepojasnjena sinkopa, dispneja ali kakšni drugi simptomi, ki kažejo na srčno bolezen, je treba takoj opraviti specialistični pregled srca.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj metilfenidata pri otrocih in mladostnikih z ADHD je pokazala, da se pri bolnikih, ki uporabljajo metilfenidat, sistolični ali diastolični krvni tlak lahko spremeni za več kot 10 mmHg v primerjavi s kontrolno skupino. Zvišanja diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka so opazili tudi v podatkih kliničnih študij z odraslimi bolniki z ADHD. Kratkotrajne in dolgotrajne klinične posledice teh srčnožilnih učinkov pri otrocih in mladostnikih niso znane. Možnosti kliničnih zapletov, zaradi teh učinkov, ni mogoče izključiti, kar še posebej velja, pri posameznikih, pri katerih se zdravljenje, ki se je začelo v otroštvu ali adolescenci, nadaljuje tudi v odrasli dobi. **Pri bolnikih z osnovno boleznijo, ki se lahko poslabša zaradi povečanja krvnega tlaka ali srčne frekvence, je potrebna previdnost.** Bolezni in motnje, pri katerih je zdravljenje z metilfenidatom kontraindicirano, so navedene v poglavju 4.3.

Stanje srčnožilnega sistema pri bolniku je treba skrbno spremljati. Krvni tlak in srčno frekvenco je treba zabeležiti v kartoteko ob vsaki prilagoditvi odmerka ter nato najmanj vsakih 6 mesecev. Pri bolnikih, ki jim v času zdravljenja večkrat izmerijo tahikardijo, aritmijo ali zvišan sistolični krvni tlak (nad 95. percentilom), je treba zdravljenje z metilfenidatom prekiniti in razmisliti o napotitvi h kardiologu.

Uporaba metilfenidata je pri bolnikih z določenimi srčnožilnimi motnjami kontraindicirana, **razen če je bilo pridobljeno mnenje kardiologa (glejte poglavje 4.3).**

Nenadna smrt in obstoječe strukturne anomalije srca ali druge resne srčne motnje

V povezavi z jemanjem stimulantov osrednjega živčevja so, že pri uporabi običajnih odmerkov, poročali o nenadni smrti pri bolnikih. Nekateri izmed teh bolnikov so imeli strukturne anomalije srca ali druge resne srčne težave. Kljub temu, da nekatere resne srčne težave lahko pomenijo zvečano tveganje za nenadno smrt, uporaba stimulantov ni priporočljiva pri bolnikih z znanimi strukturnimi anomalijami srca, kardiomiopatijo, resnimi motnjami srčnega ritma ali drugimi resnimi srčnimi težavami, zaradi katerih so ti bolniki lahko bolj občutljivi za simpatikomimetične učinke stimulantov.

Odrasli

Pri odraslih, ki so jemali stimulaturna zdravila v običajnih odmerkih za ADHD, so poročali o nenadnih smrtih, možganski kapi in miokardnem infarktu. Čeprav vloga stimulantov v teh primerih pri odraslih ni znana, obstaja pri njih večja verjetnost kot pri otrocih za resne strukturne nepravilnosti srca, kardiomiopatijo, resne nepravilnosti srčnega ritma, koronarno arterijsko bolezen ali druge resne srčne bolezni. Odrasli s takšnimi nepravilnostmi tudi na splošno ne smejo biti zdravljeni s stimulantov.

Napačna uporaba in srčnožilni dogodki

Napačna uporaba stimulantov osrednjega živčevja je lahko povezana z nenadno smrtjo in drugimi resnimi srčnožilnimi neželenimi dogodki.

Možganskožilne bolezni

Cerebrovaskularna stanja, pri katerih je uporaba metilfenidata kontraindicirana, so navedena v poglavju 4.3. Po uvedbi zdravljenja z metilfenidatom je treba pri bolnikih, ki imajo dodatne dejavnike tveganja (srčnožilne bolezni v anamnezi ali sočasno jemanje drugih zdravil, ki zvišajo krvni tlak), pri vsakem obisku oceniti morebitne nevrološke znake ali simptome.

Vaskulitis možganskega žilja je zelo redka idiosinkratična reakcija na izpostavljenost metilfenidatu. Ni dovolj podatkov, da bi lahko določili bolnike, ki imajo povečano tveganje. Šele začetni pojav simptomov je prvi znak obstoječih kliničnih težav. Le zgodnja diagnoza na podlagi močnega suma lahko omogoči takojšnjo ukinitvev metilfenidata in zgodnje zdravljenje. Zato morate na to diagnozo pomisliti pri vsakem bolniku, pri katerem se med zdravljenjem z metilfenidatom pojavijo novi nevrološki simptomi, ki bi lahko kazali na možgansko ishemijo. Med te simptome sodijo hudi glavoboli, občutek odrevenelosti, šibkost, paraliza in motnje koordinacije, vida, govora, jezika ali spomina.

Zdravljenje z metilfenidatom ni kontraindicirano pri bolnikih s hemiplegično cerebralno paralizo.

Psihiatrične motnje

Bolniki z ADHD imajo pogosto sočasno tudi druge psihiatrične motnje, kar je treba upoštevati pri predpisovanju stimulantov. Pred začetkom zdravljenja z metilfenidatom je treba bolnika pregledati in oceniti morebitno prisotnost psihiatričnih motenj ter pridobiti družinsko anamnezo glede psihiatričnih bolezni (glejte poglavje 4.2). V primeru pojavljanja psihiatričnih simptomov ali poslabšanja obstoječih psihiatričnih motenj smete zdravljenje z metilfenidatom nadaljevati le, če njegove koristi odtehtajo potencialno tveganje za bolnika.

Pojav oziroma poslabšanje obstoječe psihiatrične motnje je treba preveriti ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih šest mesecev in ob vsakem obisku. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje z metilfenidatom.

Poslabšanje obstoječih psihotičnih ali maničnih simptomov

Pri psihotičnih bolnikih lahko uporaba metilfenidata poslabša simptome vedenjskih motenj in motenj mišljenja.

Pojav novih psihotičnih ali maničnih simptomov

Pri bolnikih brez psihotičnih bolezni ali manije v pretekli anamnezi lahko metilfenidat že pri običajnih odmerkih povzroči pojav psihotičnih simptomov (npr. vizualnih, tipnih ali slušnih halucinacij ali blodenj) oziroma manije (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavijo manični ali psihotični simptomi, je treba upoštevati možnost vzročne povezanosti njihovega pojava z jemanjem metilfenidata in po potrebi prekiniti zdravljenje.

Agresivno ali sovražno vedenje

Zdravljenje s psihostimulanti lahko povzroči pojav ali poslabšanje agresivnega vedenja ali sovražnosti. Pri bolnikih, zdravljenih z metilfenidatom so poročali o agresivnem vedenju (glejte poglavje 4.8). Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja agresivnega vedenja ali sovražnosti, je treba bolnike, ki se zdravijo z metilfenidatom, skrbno spremljati v začetku zdravljenja, ob vsakem prilagajanju odmerka in nato najmanj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku. Pri bolnikih s spremembami vedenja naj zdravnik oceni potrebo po prilagoditvi sheme zdravljenja. Pri tem je treba razmisliti tudi o zmanjšanju ali zvečanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Samomorilne težnje

Bolnike, pri katerih se začnejo pojavljati samomorilne misli ali vedenje med zdravljenjem ADHD, mora nemudoma pregledati zdravnik in oceniti njihovo stanje. Pri tem mora upoštevati možnost, da je prišlo do poslabšanja osnovne psihiatrične motnje in morebitno vzročno povezanost tega pojava z jemanjem metilfenidata. Morda bo potrebno zdravljenje osnovne psihiatrične motnje. Treba je tudi pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z metilfenidatom.

Tiki

Uporaba metilfenidata je povezana z nastankom ali poslabšanjem motoričnih in verbalnih tikov. Poročali so tudi o poslabšanju Tuorettovega sindroma (glejte poglavje 4.8). Oceniti je treba bolnikovo družinsko anamnezo. Pred uporabo metilfenidata je treba bolnike tudi klinično ovrednotiti kar zadeva tike ali Tuorettov sindrom. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja tikov, je treba bolnike, med zdravljenjem z metilfenidatom, redno spremljati. **Bolnike morate spremljati ob vsaki prilagoditvi odmerka, in nato najmanj vsakih 6 mesecev ali ob vsakem obisku.**

Tesnoba, razburjenost, napetost

Pri bolnikih, zdravljenih z metilfenidatom so poročali o tesnobi, razburjenosti in napetosti (glejte poglavje 4.8). Uporaba metilfenidata je povezana tudi s poslabšanjem obstoječe tesnobe, razburjenosti ali napetosti. Tesnoba je pri nekaterih bolnikih vodila v prekinitve zdravljenja z metilfenidatom. Klinična ocena tesnobe, razburjenosti ali napetosti je potrebna pred zdravljenjem z metilfenidatom. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja teh simptomov je treba bolnike **redno spremljati med zdravljenjem, ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato najmanj vsakih 6 mesecev ali ob vsakem obisku.**

Bipolarna motnja

Zaradi možnosti pojava mešane ali manične epizode je pri zdravljenju ADHD z metilfenidatom pri bolnikih s sočasno bipolarno motnjo (vključno z nezdravljeno bipolarno motnjo tipa I ali drugimi oblikami bipolarne motnje) potrebna posebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z metilfenidatom morate bolnike s sočasnimi depresivnimi simptomi ustrezno pregledati, da boste ugotovili, ali obstaja pri njih tveganje za bipolarno motnjo. Presejalni pregledi naj vključujejo podrobno psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomora, bipolarne motnje in depresije. **Natančno spremljanje je pri teh bolnikih zelo pomembno (glejte poglavje Psihiatrične motnje in poglavje 4.2). Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja teh simptomov je treba bolnike spremljati ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih 6 mesecev in ob vsakem obisku.**

Rast

Pri dolgotrajni uporabi metilfenidata pri otrocih so poročali o zmernem zmanjšanju pridobivanja telesne mase in zastoju rasti. Pri odraslih so pri zdravljenju z metilfenidatom poročali o zmanjšanju telesne mase (glejte poglavje 4.8).

Učinki metilfenidata na končno telesno višino in maso še niso znani in jih trenutno preučujejo.

Med zdravljenjem z metilfenidatom je treba spremljati bolnikovo rast. Telesno višino, telesno maso in apetit je treba beležiti najmanj vsakih 6 mesecev ter ob tem zapisovati diagram rasti. Pri bolnikih, ki ne rastejo in ne pridobivajo telesne višine ali mase v skladu s pričakovanji, je lahko potrebna prekinitve zdravljenja. Pri odraslih je treba redno spremljati telesno maso.

Epileptični napadi

Metilfenidat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epilepsijo. Metilfenidat lahko zniža prag za nastanek konvulzij pri bolnikih, ki imajo epileptične napade v anamnezi, pri tistih z motnjami EEG brez epileptičnih napadov, in redko tudi pri tistih, ki v anamnezi nimajo konvulzij ali motenj v EEG. Če se poveča pogostnost epileptičnih napadov ali se pojavijo novi napadi, je treba metilfenidat ukiniti.

Priapizem

V povezavi z zdravili, ki vsebujejo metilfenidat, predvsem pri spremembi režima zdravljenja z metilfenidatom, so poročali o dolgotrajnih in bolečih erekcijah. Bolniki pri katerih se pojavijo nenormalno dolge ali pogoste in boleče erekcije, morajo takoj poiskati zdravniško pomoč.

Sočasna uporaba s serotoninergičnimi zdravili

Ob sočasni uporabi metilfenidata in serotoninergičnih zdravil so poročali o serotoninskem sindromu. Če je potrebna sočasna uporaba metilfenidata in serotoninergičnih zdravil je zelo pomembno hitro prepoznavanje simptomov serotoninskega sindroma. Ti simptomi lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, hipertermijo), živčno-mišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije, rigidnost), in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko). V primeru suma serotoninskega sindroma je treba zdravljenje z metilfenidatom čimprej ukiniti.

Zloraba, napačna uporaba in ne-jemanje zdravila

Zaradi možnosti ne-jemanja zdravila, napačne uporabe ali zlorabe metilfenidata je treba bolnike skrbno spremljati. Zaradi možnosti zlorabe, napačne uporabe in ne-jemanja zdravila je treba pri bolnikih z znano odvisnostjo od alkohola ali drog metilfenidat uporabljati previdno.

Kronična zloraba metilfenidata lahko vodi do razvoja izrazite tolerance in psihološke odvisnosti, z različnimi stopnjami nenormalnega vedenja. Lahko pride celo do očitnih psihotičnih epizod, še posebej pri parenteralni zlorabi zdravila.

Pri odločanju o načinu zdravljenja ADHD je treba upoštevati starost bolnika, prisotnost dejavnikov tveganja za zlorabo zdravil (na primer sočasno nasprotivovalno in kljubovalno vedenje, vedenjske motenje in bipolarna motnja) ter preteklo ali sedanjo zlorabo drog. Posebna previdnost je potrebna pri čustveno neuravnovešenih bolnikih, bolnikih z zgodovino zlorabe drog ali odvisnostjo od alkohola, ker si ti bolniki lahko samovoljno povečajo odmerek zdravila.

Pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za zlorabo drog metilfenidat in drugi stimulantni niso primerni in boste morali uporabiti zdravljenje brez stimulantov.

Ukinitev zdravila

Med ukinjanjem zdravila je potreben skrben nadzor bolnika, ker lahko razkrije obstoječo depresijo ali kronično prekomerno aktivnost. Pri nekaterih bolnikih je lahko potrebno dolgotrajno spremljanje.

Med ukinjanjem zdravila zaradi njegove zlorabe je potreben skrben nadzor, ker lahko nastopi huda depresija.

Utrujenost

Metilfenidat ne smete uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje normalnih stanj utrujenosti.

Pomožne snovi zdravila Concerta

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23mg) kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Izbira farmacevtske oblike metilfenidata

Glede na želeno trajanje učinka se mora zdravnik pri vsakem posameznem bolniku odločiti kakšno farmacevtsko obliko zdravila z metilfenidatom bo predpisal.

Presejalni testi za zdravila

Zdravilo vsebuje metilfenidat, ki lahko povzroči lažno pozitiven izvid laboratorijskih preiskav na amfetamine, še posebej pri imunskem presejalnem testu. Športnike je treba opozoriti, da to zdravilo lahko povzroči pozitiven rezultat na testih za kontrolo dopinga.

Ledvična ali jetrna insuficienca

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco ni izkušenj z uporabo metilfenidata.

Hematološki učinki

Varnost dolgotrajnega zdravljenja z metilfenidatom ni popolnoma pojasnjena. V primeru levkopenije, trombocitopenije, anemije ali drugih sprememb, vključno z resnimi ledvičnimi in jetrnimi motnjami, je treba pretehtati možnost ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Potencialna verjetnost zapore prebavnega trakta

Ker tableta zdravila Concerta v prebavilih bistveno ne spremeni svoje oblike, je običajno ne smemo predpisovati bolnikom z obstoječimi hudimi zožitvami v prebavilih (patološkimi ali iatrogenimi) ali bolnikom z disfagijo ali večjimi težavami pri požiranju tablet. Obstajajo redka poročila o simptomih obstrukcije pri bolnikih z znanimi strikturami v povezavi z zaužitjem zdravil v oblikah s podaljšanim sproščanjem, ki ne spremenijo oblike.

Ker gre za obliko tablete s podaljšanim sproščanjem, smejo zdravilo Concerta uporabljati le bolniki, ki lahko pogoltnjejo celo tableto. Bolniku povejte, da mora tableto zdravila Concerta pogoltniti celo, s pomočjo tekočine. Tablet ne sme žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Učinkovino obdaja ovojnica, ki se ne absorbira in je namenjena zagotavljanju nadzorovane hitrosti sproščanja učinkovine. Ovojnica tablete se izloči iz telesa; bolnikov naj ne skrbi, če v svojem blatu občasno opazijo nekaj, kar je podobno tableti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Vpliv metilfenidata na plazemske koncentracije drugih sočasno prejetih zdravil ni znan, zato je priporočljiva previdnost pri njegovem kombiniranju z drugimi zdravili, še posebej tistimi z majhno terapevtsko širino.

Obseg presnove metilfenidata s citokromom P450 ni klinično pomemben. Zato ni pričakovati, da bi imeli induktorji ali zaviralci citokroma P450 pomemben vpliv na farmakokinetiko metilfenidata. Tudi d- in l- enantiomer metilfenidata ne zavirata citokroma P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A v pomembnem obsegu.

Obstajajo poročila, ki kažejo, da metilfenidat lahko zavira presnovo kumarinskih antikoagulantov, antikonvulzivov (npr. fenobarbiton, fenitoin, primidon) in nekaterih antidepresivov (triciklični antidepresivi in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina). Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja z metilfenidatom bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravil, ki jih bolnik že jemlje, in določitev plazemskih koncentracij zdravila (določitev časa koagulacije pri kumarinu).

Farmakodinamične interakcije

Antihipertenzivi

Metilfenidat lahko zmanjša učinkovitost zdravil za zdravljenje hipertenzije.

Uporaba metilfenidata z zdravili, ki zvišajo krvni tlak

Pri bolnikih, ki se zdravijo z metilfenidatom in katerikoli zdravilom, ki lahko tudi zviša krvni tlak, je potrebna previdnost (glejte tudi poglavja o srčnožilnih in možganskožilnih boleznih v poglavju 4.4).

Zaradi nevarnosti nastanka hipertenzivne krize je metilfenidat kontraindiciran pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z neselektivnimi, ireverzibilnimi zaviralci MAO oziroma so se z njimi zdravili 2 tedna pred tem (glejte poglavje 4.3).

Uporaba skupaj z alkoholom

Alkohol lahko poslabša neželene učinke psihoaktivnih zdravil in tudi metilfenidata na osrednje živčevje. Podatki raziskav *in-vitro* kažejo, da alkohol v koncentraciji več kot 10 % poveča kumulativno sproščanje metilfenidata iz tablet zdravila Concerta. Klinični pomen te ugotovitve za izpostavljenost metilfenidatu po peroralnem vnosu zdravila Concerta v kombinaciji z alkoholom ni znan. Zato je priporočljivo, da bolniki med zdravljenjem ne uživajo alkohola.

Sočasna uporaba s serotoninergičnimi zdravili

Ob sočasni uporabi metilfenidata in serotoninergičnih zdravil so poročali o serotoninskem sindromu. Če je potrebna sočasna uporaba metilfenidata in serotoninergičnih zdravil je zelo pomembno hitro prepoznavanje simptomov serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4). V primeru suma serotoninskega sindroma je treba zdravljenje z metilfenidatom čimprej ukiniti.

Uporaba s halogeniranimi anestetiki

Med kirurškim posegom lahko pride do nenadnega zvišanja krvnega tlaka in frekvence srčnega utripa. Če je načrtovan kirurški poseg, naj bolnik na dan posega ne vzame metilfenidata.

Uporaba s centralno delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 (npr. klonidin)

Pri sočasni uporabi metilfenidata in klonidina so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno z nenadno smrtjo. Dolgotrajne varnosti uporabe metilfenidata v kombinaciji s klonidinom ali drugimi centralno delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 niso sistematsko ovrednotili.

Uporaba z dopaminergičnimi zdravili

Ob sočasni uporabi metilfenidata in dopaminergičnih učinkovin, vključno z antipsihotiki, je potrebna previdnost. Ker metilfenidat deluje predvsem tako, da poveča zunajcelično koncentracijo dopamina, je lahko njegova sočasna uporaba z neposrednimi in posrednimi agonisti dopamina (vključno z DOPA in tricikličnimi antidepresivi), ali z antagonistami dopamina, vključno z antipsihotiki, povezana s pojavom farmakodinamičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki iz kohortne študije, ki je zajela približno 3.400 nosečnosti, izpostavljenih v prvem trimestru, ne kažejo povečanega tveganja za prirojene okvare na splošno. Pojav srčnih malformacij je bil rahlo povečan (združeno prilagojeno relativno tveganje, 1,3; 95-% IZ, 1,0-1,6), kar v primerjavi z neizpostavljenimi nosečnostmi pomeni 3 dodatne otroke, rojene s kongenitalnimi srčnimi malformacijami, na vsakih 1.000 žensk, ki prejmejo metilfenidat v prvem trimestru nosečnosti.

V spontanah poročilih so pri novorojenih poročali o primerih srčno-dihalne toksičnosti, pri plodu pa o tahikardiji in dihalni stiski.

Študije pri živalih so pokazale toksičnost za razmnoževanje pri odmerkih, ki so toksični tudi za samico (glejte poglavje 5.3).

Uporaba metilfenidata med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če na osnovi klinične ocene, odložitev zdravljenja predstavlja večje tveganje za nosečnost.

Dojenje

Metilfenidat se izloča v materino mleko. Na podlagi poročil vzorčenja mleka pri petih doječih materah, so zaradi koncentracije metilfenidata v njihovem mleku odmerki pri dojenčkih znašali 0,16 % do 0,7 % materinega odmerka (prilagojenega glede na telesno maso matere). Razmerje med koncentracijo metilfenidata v materinem mleku in plazmi je bilo med 1,1 in 2,7.

Obstaja poročilo o dojenču, pri katerem je v obdobju izpostavljenosti metilfenidatu, prišlo do nespecifičnega zmanjšanja telesne mase, vendar si je potem, ko je mati prekinila zdravljenje z metilfenidatom, opomogel in pridobil na masi. Tveganje za dojenčka ne moremo izključiti.

Ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater, se je treba odločiti, ali naj mati preneha dojiti ali prekine zdravljenje z metilfenidatom.

Plodnost

Podatki o vplivu metilfenidata na plodnost pri ljudeh niso na voljo. V ne kliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Metilfenidat lahko povzroči omotico, zaspanost in motnje vida, vključno s težavami z akomodacijo očesa, dvojnimi in zameglenim vidom. Lahko ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava teh učinkov in jim svetovati naj se izogibajo potencialno nevarnim aktivnostim, kot sta vožnja in upravljanje z motornimi vozili, če se ti učinki pojavijo.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja preglednica prikazuje vse neželene učinke, ki so jih opazili med kliničnimi preskušnji pri otrocih, mladostnikih in odraslih, in spontana poročila iz postmarketinških izkušenj z zdravilom Concerta, vključno s tistimi, ki so bili poročani z drugimi farmacevtskimi oblikami, ki vsebujejo metilfenidatijev klorid. Če so bile pogostnosti neželenih učinkov pri zdravilu Concerta in drugih farmacevtskih oblikah z metilfenidatom različne, je bila uporabljena večja pogostnost.

Ocena pogostnosti:

zelo pogosti	($\geq 1/10$)
pogosti	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
občasni	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
redki	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
zelo redki	($< 1/10.000$)
ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	

Organski sistem	Neželeni učinek					
	Pogostnost					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znana
Infekcijske in parazitske bolezni		nazofaringitis, okužba zgornih dihal [#] , sinuzitis [#]				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					anemija [†] , levkopenija [†] , trombocitopenija, trombocitopenična purpura	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljive reakcije, kot so angionevrotični edem, anafilaktične reakcije, otekanje ušesne školjke, bulozna stanja, eksfoliativna stanja, koprivnica, pruritus, izpuščaji			
Presnovne in prehranske motnje*		anoreksija, zmanjšan apetit [†] , zmerno zmanjšana telesna masa in zmanjšano pridobivanje telesne višine med daljšo uporabo zdravila pri otrocih*				
Psihiatrične motnje*	nespečnost, živčnost	labilno čustvovanje, agresivnost*, vznemirjenost*, tesnoba* [†] , depresija* [#] , razdražljivost, nenormalno vedenje, nihanje razpoloženja, tiki*, nezmožnost zaspati [#] , depresivno razpoloženje [#] , zmanjšan libido [#] , napetost [#] ,	psihotične motnje*, slušne, vidne in tipne halucinacije*, jeza, samomorilne misli*, sprememba razpoloženja, nemir [†] , jokavost, poslabšanje tikov Touretteovega sindroma*, logoreja, hipervigilnost, motnje	manija* [†] , dezorientacija, motnje libida, stanje zmedenosti [†]	poskus samomora (vključno z uspešnim samomorom* [†] , prehodno depresivno razpoloženje*, nenormalno mišljenje, apatija [†] , ponavljanje vedenjskih vzorcev, pretirana osredotočenost	prividi* [†] , motnje razmišljanja*, odvisnost. Primere zlorabe in odvisnosti so pogosteje opisali pri farmacevtskih oblikah s takojšnjim sproščanjem.

Organski sistem	Neželeni učinek					
	Pogostnost					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znana
		bruksizem [^] , napadi panike [#]	spanja			
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, diskinezija, psihomotorična hiperaktivnost, somnolenca, parestezija [#] , tenzijski glavobol [#]	sedacija, tremor [†] , letargija [#]		konvulzije, horeoatetoidni gibi, reverzibilni ishemični nevrološki primanjkljaj, nevroleptični maligni sindrom (NMS) (poročila so bila slabo dokumentirana in večinoma so bolniki prejeli tudi druga zdravila, zato vloga metilfenidata ni jasna)	možganskožilne bolezni* [†] (vključno z vaskulitisom, možganskimi krvavitvami, možganskožilnimi inzultii, možganskim arteritisom in zamašitvijo možganskega žilja), konvulzije grand mal*, migrena [†] , disfemija
Očesne bolezni		motnje akomodacije [#]	zamegljen vid [†] , suho oko [#]	težave z akomodacijo vida, okvara vida, dvojni vid		midriaza
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica [#]				
Srčne bolezni*		aritmija, tahikardija, palpitanje	bolečina v prsni	angina pectoris	srčni zastoj, miokardni infarkt	supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole [†] , ekstrasistole [†] ,
Žilne bolezni*		hipertenzija	oblivanje [#]		možganski arteritis in/ali zamašitev možganskega žilja, periferna hladnost [†] , Raynaudov fenomen	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, bolečina v ustih in žrelu	dispneja [†]			epistaksa
Bolezni prebavil		bolečine v zgornjem delu	zaprtje [†]			

Organski sistem	Neželeni učinek					
	Pogostnost					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znana
		trebuha, diareja, navzeja [†] , nelagodni občutki v trebuhu, bruhanje, suha usta [†] , dispepsija [#]				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišane koncentracije alanin aminotransferaze [#]	zvišane koncentracije jetrnih encimov		nenormalno delovanje jeter, vključno z akutno odpovedjo jeter in jetrno komo, zvišane koncentracije alkalne fosfataze v krvi, zvišane koncentracije bilirubina v krvi [†]	
Bolezni kože in podkožja		alopecija, pruritus, izpuščaji, urtikarija, hiperhidroza [†]	angionevrotični edem, bulozni izpuščaji, ekfoliativna stanja	makulozni izpuščaji, eritem	multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, medikamentozni izpuščaji, ki se vedno pojavljajo na istem mestu	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, zateglost mišic [#] , mišični krči [#]	mialgija [†] , trzanje mišic		mišični krči	trizem [^]
Bolezni sečil			hematurija, polakiurija			inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk		motnje erekcije [#]		ginekomastija		priapizem*, pogostejše erekcije*, dolgotrajna erekcija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, zastoj rasti med daljšo uporabo zdravila pri otrocih*, utrujenost [†] , razdražljivost [#] , občutek živčnosti [#] ,	bolečina v prsih		nenadna srčna smrt*	nelagodni občutek v prsih [†] , hiperpireksija

Organski sistem	Neželeni učinek					
	Pogostnost					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znana
		astenija [#] , žeja [#]				
Preiskave		spremembe krvnega tlaka in srčne frekvence (običajno povečanje)*, zmanjšanje telesne mase*	šum na srcu*		zmanjšanje števila trombocitov, nenormalno število belih krvničk	

* Glejte poglavje 4.4

[#] Pogostnost izračunana na osnovi kliničnih preskušanj pri odraslih in ne na osnovi podatkov iz preskušanj pri otrocih in mladostnikih; lahko velja tudi za otroke in mladostnike.

[†] Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj pri odraslih bolnikih, o katerih so poročali z večjo pogostnostjo kot pri otrocih in mladostnikih.

[^] Na osnovi pogostnosti, izračunane v študijah ADHD pri odraslih (v pediatričnih študijah o primerih niso poročali).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravljenju bolnikov, ki so zaužili prevelik odmerek, je treba upoštevati zapoznelo sproščanje metilfenidata iz zdravil s podaljšanim sproščanjem.

Znaki in simptomi

Akutno preveliko odmerjanje, zaradi prekomerne stimulacije osrednjega in simpatičnega živčnega sistema, vodi do bruhanja, vznemirjenosti, tremorja, hiperrefleksije, trzanja mišic, konvulzij (ki jim lahko sledi koma), evforije, zmedenosti, halucinacij, delirija, potenja, pordelosti, glavobola, izrazito zvišane telesne temperature, tahikardije, palpitacij, srčnih aritmij, hipertenzije, midriaze in suhih sluznic.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje metilfenidata ni specifičnega antidota.

Zdravljenje naj sestoji iz ustreznih podpornih ukrepov.

Bolnika zavarujte pred samopoškodovanjem in zunanjimi dražljaji, ki bi poslabšali že sicer prisotno prekomerno stimulacijo. Učinkovitost uporabe aktivnega oglja ni bila dokazana.

Za ohranjanje zadostne prekrvavitve in izmenjave plinov v dihalih mora biti na voljo intenzivna nega. Zaradi visoke telesne temperature bodo morda potrebni tudi postopki zunanega ohlajevanja bolnika.

Učinkovitost peritonealne dialize ali zunajtelesne hemodialize pri prevelikem odmerjanju metilfenidata še ni bila ugotovljena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki; psihostimulansi, učinkovine za zdravljenje hiperkinezije in učinkovine za obnavljanje celic CŽS; simpatikomimetiki s centralnim delovanjem, oznaka ATC: N06BA04

Mehanizem delovanja

Metilfenidatijev HCl je blag stimulans osrednjega živčnega sistema (OŽS). Način njegovega terapevtskega delovanja pri motnji pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) ni znan. Menijo, da metilfenidat blokira ponovni privzem noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone in poveča sproščanje teh monoaminov v zunajnevronske prostor. Metilfenidat je racemska mešanica, ki sestoji iz D in L izomerov. D izomer je bolj farmakološko aktiven od L izomera.

Klinična učinkovitost in varnost

Pediatrična populacija

V osrednjih kliničnih študijah so zdravilo Concerta ovrednotili pri 321 pediatričnih bolnikih, ki so bili že stabilizirani s pripravki metilfenidata s takojšnjim sproščanjem (IR), in pri 95 pediatričnih bolnikih, ki pred tem še niso bili zdravljeni s pripravki metilfenidata s takojšnjim sproščanjem.

Klinične študije pri pediatričnih bolnikih so pokazale, da so se učinki zdravila Concerta ohranili še 12 ur po odmerjanju, če je bolnik jemal zdravilo enkrat na dan zjutraj.

Odrasli

Kratkotrajno učinkovitost zdravila Concerta so dokazali v okviru odmerjanja od 18 do 72 mg/dan. Tisoč petsto triindvajset (1523) odraslih z ADHD, starih 18 do 65 let je bilo vključenih v pet dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij, ki so trajale od 5 do 13 tednov. Uporabo zdravila Concerta so ocenjevali v dveh študijah s fiksnim odmerkom in v treh študijah s prilagodljivim odmerkom s pomočjo metod na osnovi kriterijev Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-IV) za ocenjevanje jakosti simptomov ADHD pri odraslih. V dveh študijah s fiksnim odmerkom je od izhodišča do zaključka dvojno slepega dela študije prišlo do znižanja skupne ocene simptomov ADHD po Connersovi ocenjevalni lestvici ADHD pri odraslih (Conner's Adult ADHD Rating Scales, CAARS), kar pomeni izboljšanje glede jakosti simptomov. V eni od študij s fiksnim odmerkom je pri vseh ravneh odmerjanja zdravila Concerta prišlo do klinično pomembnega izboljšanja nadzora simptomov ($p < 0,05$ za vse ravni odmerjanja) glede na znižanje skupne ocene CAARS v primerjavi s placebom. V drugi študiji s fiksnim odmerkom je odmerek zdravila Concerta 72 mg/dan, ne pa tudi odmerek 54 mg/dan, v primerjavi s placebom statistično značilno znižal skupno oceno simptomov ADHD po lestvici CAARS od izhodišča do zaključka dvojno slepega dela študije pri odraslih osebah z ADHD (vrednost $p = 0,0024$).

V dveh študijah s prilagodljivim odmerkom sta bili povprečni najmanjših kvadratov spremembe skupne ocene AISRS (točkovnik simptomov ADHD pri odraslem po oceni raziskovalca, angl. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale*) od izhodišča do časa ocenjevanja statistično značilni (Študija 1: $p = 0,012$; Študija 2: $p < 0,001$) pri primerjavi končnega odmerka zdravila Concerta s placebom (Študija 1: -10,6 za zdravilo Concerta v primerjavi s -6,8 za placebo; Študija 2: -16,9 za zdravilo Concerta v primerjavi z -12, 0 za placebo). V tretji študiji s prilagodljivim odmerkom (Študija 3) je pri uporabi zdravila Concerta prišlo do klinično pomembnega izboljšanja nadzora simptomov ($p < 0,0001$) glede na znižanje skupne ocene CAARS v primerjavi z uporabo placeba. Povprečje najmanjših kvadratov spremembe skupne ocene simptomov ADHD po lestvici

CAARS-O:SV od izhodišča do zaključnega obiska (8. teden) je bilo v skupini z zdravilom Concerta -10,9, v skupini s placebom pa -6,9 (na osnovi podatkov populacije z namenom zdravljenja, *intention-to-treat*, ITT).

V študiji 2 s prilagodljivim odmerkom je bil obseg izboljšanja skupne ocene AISRS statistično značilno večji v skupini z zdravilom Concerta kot v skupini s placebom ($p=0,0037$). Razlika povprečja najmanjših kvadratov primerjavi z uporabo placeba je bila -5,3 (95-odstotni IZ: -8,9, -1,7). V študiji 3 s prilagodljivim odmerkanjem je bil obseg izboljšanja ocene CAARS-O:SV statistično značilno večji v skupini z zdravilom Concerta kot v skupini s placebom ($p=0,0063$). Razlika povprečja najmanjših kvadratov primerjavi z uporabo placeba je bila -3,9 (95-odstotni IZ: -6,6, -1,1).

Pri odraslih, ki so prejeli zdravilo Concerta v štirih dolgotrajnih študijah s 6 do 12-mesečnim odprtim zdravljenjem, je prišlo do izboljšanja v vseh ocenjenih ciljnih študije glede učinkovitosti, kar kaže na časovno stabilne učinke na zmanjševanje simptomov ADHD. V eni od odprtih študij, ki so jo izvajali v okviru lokalnih skupnosti, so z do 9-mesečnim zdravljenjem z zdravilom Concerta dosegli izboljšanje povprečne celotne ocene učinkovitosti od izhodišča tako po presoji bolnika kot po presoji raziskovalca. V drugi študiji, v kateri so odrasli z ADHD prejeli zdravilo Concerta do 1 leto s povprečnim končnim odmerkom 67,4 mg/dan, je prišlo do klinično pomembnega izboljšanja skupne ocene AISRS od izhodišča s povprečno spremembo ocene za -18,7 pri končnem obisku. V tretji 48-tedenski dolgotrajni študiji, v kateri so odrasli z ADHD prejeli zdravilo Concerta s povprečnim končnim odmerkom 46,6 mg/dan, je prišlo do spremembe povprečne skupne ocene simptomov ADHD CAARS po kriterijih DSM-IV od izhodišča do časa ocenjevanja za -17,2. V četrti študiji so uporabo zdravila Concerta ocenjevali v 52-tedenski študiji z odprtim zdravljenjem pri bolnikih, ki so pred tem zaključili kratkotrajno s placebom nadzorovano preskušanje in kratkotrajno podaljšanje z odprtim zdravljenjem. Pri odraslih z ADHD, ki so prejeli zdravilo Concerta s povprečnim končnim odmerkom 53,8 mg/dan, so opazili časovno stabilne učinke na zmanjševanje simptomov ADHD. Ocene CAARS po presoji raziskovalca so se tekom faze odprtega zdravljenja izboljševale in so bile v času ocenjevanja nižje (v povprečju za 1,9 nižje od izhodiščnih).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metilfenidat se zlahka absorbira. Po peroralni uporabi zdravila Concerta pri odraslih se obloga zdravila raztopi in tako zagotovi začetno največjo koncentracijo zdravila po približno 1 do 2 urah. Metilfenidat, ki se nahaja v dveh notranjih plasteh zdravila, pa se postopoma sprošča v naslednjih nekaj urah. Največje plazemske koncentracije zdravila so dosežene po približno 6 do 8 urah, potem pa plazemske koncentracije metilfenidata postopoma upadajo. Zdravilo Concerta, zaužito enkrat na dan, zmanjša nihanja med največjo in najmanjšo plazemsko koncentracijo, ki nastopijo pri jemanju metilfenidata s takojšnjim sproščanjem trikrat na dan. Obseg absorpcije zdravila Concerta enkrat na dan je na splošno podoben kot pri običajnih pripravkih s takojšnjim sproščanjem.

Po zaužitju zdravila Concerta 18 mg enkrat na dan pri 36 odraslih so bile srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov naslednje: C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), t_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ngh/ml) in $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Niso opažali nobenih razlik v farmakokinetiki zdravila Concerta po enkratnem ali večkratnem odmerjanju zdravila enkrat na dan, kar pomeni, da ne pride do bistvenega kopičenja zdravila. Vrednosti AUC in $t_{1/2}$ po večkratnem odmerjanju zdravila enkrat na dan so podobne vrednostim po prvem odmerku zdravila Concerta 18 mg.

Po zaužitju zdravila Concerta v enkratnih odmerkih po 18 do 72 mg/dan pri odraslih so bile vrednosti C_{max} in AUC_{inf} za metilfenidat sorazmerne odmerku.

Porazdelitev

Plazemske koncentracije metilfenidata po peroralni uporabi pri odraslih upadajo bieksponentno.

Razpolovna doba metilfenidata pri odraslih po peroralni uporabi zdravila CONCERTA je bila približno 3,5 ure. Stopnja vezave metilfenidata in njegovih presnovkov na beljakovine je približno 15 %. Navidezni porazdelitveni volumen metilfenidata je približno 13 litrov/kg.

Biotransformacija

Pri človeku se metilfenidat presnovi predvsem z deesterifikacijo do alfafenilpiperidinsko očetne kisline (PPA, ravni so približno 50-krat večje od nespremenjene učinkovine), ki pa ima le malo ali nič farmakološke aktivnosti. Pri odraslih je presnova zdravila Concerta pri jemanju enkrat na dan, ki so jo ovrednotili na podlagi presnove do PPA, podobna presnovi metilfenidata pri jemanju trikrat na dan. Presnova pri enkratnem in večkratnem odmerjanju zdravila Concerta enkrat na dan je podobna.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja metilfenidata pri odraslih po jemanju zdravila Concerta je bila približno 3,5 ure. Po peroralni uporabi zdravila se približno 90 % odmerka izloči s sečem in od 1 do 3 % z blatom v obliki presnovkov v 48 do 96 urah. Majhne količine nespremenjenega metilfenidata najdemo v seču (manj kot 1 %). Glavni presnovek v seču je alfafenilpiperidinsko očetna kislina (od 60 do 90 %).

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega metilfenidata pri človeku so v seču našli približno 90 % radioaktivnosti. Glavni presnovek v seču je bil PPA, ki je obsegala približno 80 % odmerka.

Učinki hrane

Pri bolnikih ni bilo nobenih razlik bodisi v farmakokinetiki ali v farmakodinamiki zdravila Concerta pri zaužitju po zajtrku, bogatem z maščobami, ali na prazen želodec.

Posebne populacije

Spol

Pri zdravih odraslih so bile na odmerek prilagojene srednje vrednosti AUC_{inf} za zdravilo Concerta 36,7 ngh/ml pri moških in 37,1 ngh/ml pri ženskah, med obema skupinama pa niso opazili nobenih razlik.

Rasa

Pri zdravih odraslih, ki so prejeli zdravilo Concerta, je bila na odmerek prilagojena vrednost AUC_{inf} podobna v vseh etničnih skupinah, vendar pa je bila velikost vzorca morda premajhna za ugotavljanje etničnih razlik v farmakokinetiki.

Starost

Farmakokinetike zdravila Concerta niso proučevali pri otrocih, mlajših od 6 let. Pri otrocih, starih od 7 do 12 let, je bila farmakokinetika zdravila Concerta po prejemu 18, 36 ali 54 mg zdravila naslednja (srednja vrednost \pm SD): C_{max} 6,0 \pm 1,3, 11,3 \pm 2,6, in 15,0 \pm 3,8 ng/ml, t_{max} 9,4 \pm 0,02, 8,1 \pm 1,1, 9,1 \pm 2,5 h in $AUC_{0-11,5}$ 50,4 \pm 7,8, 87,7 \pm 18,2, 121,5 \pm 37,3 ngh/ml.

Ledvična insuficienca

Z uporabo zdravila Concerta pri bolnikih z ledvično insuficienco ni nobenih izkušenj. Po peroralni uporabi radioaktivno označenega metilfenidata pri človeku se je metilfenidat obsežno presnovil in približno 80 % radioaktivnosti se je izločilo v seč v obliki PPA. Ker ledvični očistek ni pomembna pot izločanja metilfenidata, je pričakovati, da ledvična insuficienca le malo vpliva na farmakokinetiko zdravila Concerta.

Jetrna insuficienca

Z uporabo zdravila Concerta pri bolnikih z jetrno insuficienco ni nobenih izkušenj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

V življenjskih študijah kancerogenosti na podganah in miših, so samo pri mišjih samicah opazili povečano število malignih jetrnih tumorjev. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Metilfenidat ni vplival na uspešnost reprodukcije ali na plodnost pri majhnih večkratnikih kliničnega odmerka.

Nosečnost-razvoj embria/ploda

Metilfenidat ni teratogen pri podganah in kuncih. Pri odmerkih, ki so toksični za mater, so pri podganah opazili toksičnost za plod (izguba celotnega legla) in toksičnost za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen (E321)
celulozni acetat
hipromeloza (E464)
koncentrirana fosforjeva (V) kislina
poloksamer 188
makrogol 200K in 7000K
povidon K29-32
natrijev klorid
stearinska kislina
jantarjeva kislina
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga

rumeni železov oksid (E172)
hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
stearinska kislina
titanov dioksid (E171)
triacetin

Brezbarvna obloga

karnauba vosek
hipromeloza (E464)
makrogol 400

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
hipromeloza (E464)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte tesno zaprto, za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko in priloženim sušilnim sredstvom (ena ali dve vrečki).

28 ali 30 tablet s podaljšanim sproščanjem

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00411/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 05. 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 10. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 9. 2022