

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concerta, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Concerta, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 18 mg metylofenidatu chlorowodoru.
Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 36 mg metylofenidatu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki 18 mg zawiera 6,5 mg laktozy
Każda tabletki 36 mg zawiera 16,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Concerta 18 mg

Żółta tabletki o kształcie kapsułki z nadrukowanym po jednej stronie napisem w kolorze czarnym „alza 18”.

Concerta 36 mg

Biała tabletki o kształcie kapsułki z nadrukowanym po jednej stronie napisem w kolorze czarnym „alza 36”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)

Produkt leczniczy Concerta jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych jako część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne. Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu dziecięcych zaburzeń zachowania. Rozpoznanie powinno być zgodne z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i opierać się na kompleksowym wywiadzie i szczegółowym badaniu. Rozpoznanie nie może opierać się wyłącznie na jednym lub kilku objawach.

Nie jest znany żaden swoisty czynnik odpowiedzialny za etiologię ADHD. Nie ma też pojedynczego testu potwierdzającego rozpoznanie ADHD. Właściwe rozpoznanie wymaga zastosowania zarówno medycznych, jak i innych specjalistycznych kryteriów diagnostycznych, takich jak: psychologiczne, edukacyjne oraz społeczne.

Pełen kompleksowy program leczenia typowo składa się z działań psychologicznych, edukacyjnych i społecznych, jak również z farmakoterapii. Ma on na celu stabilizowanie stanu dzieci z zespołem zaburzeń zachowania, który charakteryzować się może następującymi objawami: przewlekłą

niemożnością skupiania uwagi przez dłuższy czas, rozproszeniem uwagi, niestabilnością emocjonalną, impulsywnością, umiarkowaną do ciężkiej nadaktywnością, niewielkimi objawami neurologicznymi oraz nieprawidłowym zapisem EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie. Leczenie produktem leczniczym Concerta nie jest wskazane u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzja o jego zastosowaniu musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.

Zasadnicze znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja psychospołeczna. Kiedy te środki naprawcze okażą się nieskuteczne, decyzję o zastosowaniu leków stymulujących można podjąć na podstawie szczegółowej oceny ciężkości objawów u dziecka. Stosowanie metylofenidatu powinno odbywać się zawsze zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz z wytycznymi dotyczącymi rozpoznania oraz przepisywania produktu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży.

Badanie przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem produktu należy koniecznie przeprowadzić początkową ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca. Kompletna dokumentacja pacjenta powinna zawierać informacje o stosowanych jednocześnie lekach, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach fizycznych i psychicznych, przypadkach występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej i (lub) niewyjaśnionych przypadkach śmierci oraz dokładne zapisy na karcie rozwoju, zmierzonego przed leczeniem, wzrostu i masy ciała (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia

Należy stale monitorować rozwój, stan psychiczny oraz stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta (patrz punkt 4.4).

- Ciśnienie tętnicze krwi oraz częstość akcji serca powinny być zapisywane na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy.
- Wzrost, masa ciała i apetyt powinny być zapisywane przynajmniej raz na 6 miesięcy w prowadzonej karcie rozwoju.
- Wystąpienie *de novo* lub nasilenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych powinno być sprawdzane podczas każdej modyfikacji dawki oraz przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty.

Pacjentów należy obserwować, czy nie pozorują przyjmowania, czy nie używają metylofenidatu niewłaściwie lub czy go nie nadużywają.

Dawkowanie

Dostosowywanie dawkowania

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki na początku leczenia produktem leczniczym Concerta. Zwiększanie dawki należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki.

Mogą być dostępne inne moce tego produktu leczniczego oraz inne produkty lecznicze zawierające metylofenidat.

Dawka może być zwiększana o 18 mg. Ogólnym zaleceniem jest dostosowywanie dawki w około tygodniowych odstępach.

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Concerta wynosi 54 mg.

Pacjenci niestosujący wcześniej metylofenidatu: Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Concerta u tych pacjentów jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Stosowanie produktu leczniczego Concerta może nie być wskazane u wszystkich dzieci z zespołem ADHD. W przypadku pacjentów wcześniej niestosujących metylofenidatu, wystarczająco skuteczne mogą okazać się mniejsze dawki produktów o krótkim działaniu. Stopniowe i ostrożne zwiększanie dawki prowadzone przez lekarza jest zalecane w celu uniknięcia niepotrzebnego stosowania zbyt dużych dawek metylofenidatu. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Concerta dla pacjentów dotychczas nieprzyjmujących metylofenidatu oraz dla pacjentów przyjmujących inne niż metylofenidat leki pobudzające, wynosi 18 mg raz na dobę.

Pacjenci obecnie przyjmujący metylofenidat: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Concerta dla pacjentów obecnie przyjmujących metylofenidat trzy razy na dobę, w dobowej dawce od 15 mg do 45 mg metylofenidatu, podana jest w Tabeli 1. Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są na aktualnie stosowanym schemacie podawania leku oraz na ocenie klinicznej.

TABELA 1

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Concerta u pacjentów przyjmujących wcześniej inne produkty zawierające metylofenidatu chlorowodorek

Poprzednio stosowane dobowe dawki metylofenidatu chlorowodoru	Zalecana dawka produktu leczniczego Concerta
5 mg metylofenidatu 3 razy na dobę	18 mg raz na dobę
10 mg metylofenidatu 3 razy na dobę	36 mg raz na dobę
15 mg metylofenidatu 3 razy na dobę	54 mg raz na dobę

Jeżeli przez miesiąc stosowania produktu w odpowiednio dostosowanej dawce nie obserwuje się poprawy, należy odstawić produkt.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie powinno być bezterminowe, nie ma takiej potrzeby. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów, podejmując próby przerwania leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się, aby metylofenidat był odstawiany co najmniej raz w ciągu roku (najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

Zmniejszenie dawki i zaprzestanie podawania produktu

Leczenie należy przerwać jeśli nie stwierdza się zmniejszenia objawów po miesiącu od odpowiedniego dostosowania dawkowania. Dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie w przypadku paradoksalnego nasilenia objawów lub wystąpienia innych ciężkich działań niepożądanych.

Dorośli

U pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się także po wkroczeniu w dorosłość i którzy wykazywali wyraźne korzyści z leczenia, może być właściwe kontynuowanie leczenia w wieku

dorośli. Jednakże, niewłaściwe jest rozpoczynanie terapii produktem leczniczym Concerta u osób dorosłych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w wieku podeszłym. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Concerta należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletki nie wolno żuć, dzielić czy kruszyć (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Concerta może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Concerta podawany jest raz na dobę, rano.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metylofenidat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Jaskra
- Guz chromochłonny nadnerczy (pheochromocytoma)
- W czasie stosowania nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu minimum 14 dni od odstawienia tych leków, z powodu ryzyka przelomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5)
- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej depresji, anoreksji i (lub) zaburzeń jedzenia, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, schizofrenii albo zaburzeń psychopatycznych i (lub) osobowości z pogranicza (*borderline*)
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej lub epizodycznej (typ I) choroby afektywnej dwubiegunowej (która nie jest dobrze kontrolowana)
- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, choroba niedokrwienności serca, znaczące zaburzenia hemodynamiczne w przebiegu wrodzonej wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane zaburzeniami czynności kanałów jonowych)
- Wcześniej istniejące zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, nieprawidłowości naczyniowe, w tym zapalenie naczyń lub udar.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich dzieci z zespołem ADHD.

Decyzja o zastosowaniu produktu musi opierać się na szczegółowej ocenie ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka z uwzględnieniem jego wieku.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie powinno być bezterminowe, nie ma takiej potrzeby. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Pacjenci poddawani długotrwałemu leczeniu (tj. powyżej

12 miesięcy) muszą być starannie kontrolowani, zgodnie z wytycznymi zawartymi w punktach 4.2 i 4.4. Należy monitorować: stan układu sercowo-naczyniowego, rozwój, apetyt, pojawienie się *de novo* lub nasilenie wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, na które należy szczególnie uważać to m.in.: ruchowe i wokalne tiki, agresywne i wrogie zachowanie, pobudzenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna perseweracja.

Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z zespołem ADHD przez dłuższy okres (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów, podejmując próby przerwania leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się, aby metylofenidat był odstawiany co najmniej raz w ciągu roku (najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

Dorośli

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności terapii rozpoczętej w wieku dorosłym i rutynowej kontynuacji leczenia u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Jeśli nie udało się zakończyć leczenia u nastolatka, który osiągnął wiek 18 lat, może być konieczne kontynuowanie terapii w wieku dorosłym. U tych dorosłych należy regularnie, raz w roku, oceniać potrzebę dalszego leczenia.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w wieku podeszłym. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej.

Dzieci poniżej 6 lat

Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej.

Stan układu sercowo-naczyniowego

W przypadku pacjentów, u których rozważa się terapię lekami stymulującymi, należy zebrać dokładny wywiad (z oceną wywiadu rodzinnego i występowania przypadków nagłej śmierci i komorowych zaburzeń rytmu) oraz przeprowadzić badania fizykalne, w celu wykrycia choroby serca i skierować na dalsze badania kardiologiczne, jeśli początkowa ocena wskazuje na obciążony wywiad lub chorobę serca. Pacjenci, u których podczas terapii metylofenidatem wystąpią objawy takie jak: kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie, duszność lub inne objawy mogące sugerować chorobę serca, powinni zostać natychmiast poddani specjalistycznemu badaniu kardiologicznemu.

Analiza danych z badań klinicznych nad metylofenidatem stosowanym u dzieci i młodzieży z ADHD wykazała u tych pacjentów często podwyższone skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze o więcej niż 10 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej. Nie są znane krótko- ani długoterminowe kliniczne konsekwencje tych objawów sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży. Nie można wykluczyć możliwości powikłań w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych, szczególnie, gdy leczenie z okresu dziecięcego/młodzieńczego jest kontynuowane do dorosłości. **Zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, których zdrowiu zagraża zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub częstości akcji serca.** Patrz punkt 4.3 – stany, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane.

Stan układu sercowo-naczyniowego powinien być starannie monitorowany. Należy zapisywać wartości ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca na siatce centylowej po każdej zmianie dawki i przynajmniej raz co 6 miesięcy.

Stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane w pewnych, rozpoznanych wcześniej zaburzeniach sercowo-naczyniowych, **jeśli nie zaleci inaczej specjalista kardiologii dziecięcej (patrz punkt 4.3).**

Nagła śmierć i wcześniejsze nieprawidłowości budowy serca lub inne ciężkie zaburzenia serca

Odnotowano przypadki nagłej śmierci w związku ze stosowaniem leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy w standardowej dawce u dzieci. Niektóre z nich miały nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne choroby serca. Chociaż pewne ciężkie choroby serca same mogą nieść zwiększone ryzyko nagłej śmierci, jednak leki stymulujące nie są zalecane u dzieci i młodzieży ze znanymi anomaliami budowy serca, kardiomiopatią, poważnymi zaburzeniami rytmu serca lub innymi poważnymi chorobami serca, ponieważ mogą spowodować u nich zwiększoną wrażliwość na sympatykomimetyczne działanie leków stymulujących.

Nieprawidłowe stosowanie i epizody sercowo-naczyniowe

Nieprawidłowe stosowanie leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy może być związane z nagłą śmiercią lub innymi ciężkimi, niepożądanymi objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Zaburzenia naczyniowo-mózgowe

W punkcie 4.3 opisano zaburzenia naczyniowo-mózgowe, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak: choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, jednoczesne przyjmowanie leków zwiększających ciśnienie tętnicze krwi), należy podczas każdej wizyty po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem zbadać, czy nie występują u nich neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe.

Zapalenie naczyń mózgowych jest bardzo rzadką reakcją idiosynkratyczną na działanie metylofenidatu. Z nielicznych dowodów wynika, że można zidentyfikować pacjentów o zwiększonym ryzyku, a początek objawów może być pierwszą oznaką wskazującą na podstawowy problem kliniczny. Wczesne rozpoznanie, oparte na wysokim wskaźniku podejrzenia, może pozwolić na natychmiastowe odstawienie metylofenidatu i wczesne leczenie. Takie rozpoznanie powinno zatem być brane pod uwagę u każdego pacjenta, u którego występują nowe objawy neurologiczne niedokrwienia mózgu w czasie stosowania leczenia metylofenidatem. Objawami tymi mogą być: silne bóle głowy, drętwienia, osłabienie porażenie, zaburzenia koordynacji, widzenia, mowy, zdolności językowych lub pamięci.

Leczenie metylofenidatem nie jest przeciwwskazane u pacjentów z połowicznym niedowładem.

Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych w ADHD jest częste i należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu produktów stymulujących. W przypadku nowych objawów psychicznych lub zaostrzenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych, metylofenidat powinien być stosowany tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem dla pacjenta.

Pojawienie się lub nasilanie zaburzeń psychicznych powinno być monitorowane podczas każdego dostosowywania dawki, a następnie co najmniej co 6 miesięcy oraz podczas każdej wizyty kontrolnej; może być wskazane zaprzestanie leczenia.

Zaostrzenie wcześniej istniejących objawów psychotycznych lub manii

U pacjentów z psychozą podawanie metylofenidatu może zaostrzyć objawy zaburzeń zachowania i myślenia.

Pojawienie się nowych objawów psychozy lub manii

Metylofenidat stosowany w zwykłych dawkach może powodować, pojawiające się pod wpływem terapii, objawy psychotyczne (omamy wzrokowe, czuciowe, słuchowe oraz urojenia) lub objawy manii u dzieci i młodzieży bez wcześniejszego wywiadu psychozy lub manii. Jeśli pojawią się objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ metylofenidatu; właściwe może być przerwanie leczenia.

Agresja i wrogie zachowania

Pojawienie się lub nasilenie agresji lub wrogich zachowań może być spowodowane leczeniem lekami stymulującymi. Agresję zgłaszano u pacjentów leczonych metylofenidatem (patrz punkt 4.8). Pacjenci leczeni metylofenidatem powinni być monitorowani, czy nie pojawiają się u nich lub nie nasilają zachowania agresywne lub wrogość na początku leczenia oraz po każdej zmianie dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej. Lekarze powinni ocenić potrzebę dostosowania schematu leczenia u pacjentów, u których występują zmiany zachowania, mając na uwadze, iż odpowiednie może być zwiększenie lub zmniejszenie dawki. Można też rozważyć przerwanie leczenia.

Skłonności samobójcze

Pacjenci, u których podczas leczenia ADHD pojawiają się myśli i zachowania samobójcze, powinni zostać natychmiast zbadani przez lekarza. Należy zwracać uwagę na nasilenie podstawowej choroby psychicznej i możliwy wpływ leczenia metylofenidatem. Konieczne może być leczenie podstawowego problemu psychicznego, należy także rozważyć ewentualne przerwanie podawania metylofenidatu.

Tiki

Ze stosowaniem metylofenidatu wiąże się powstawanie nowych lub zaostrzenie występujących tików ruchowych i werbalnych. Zgłaszano też pogorszenie stanu pacjenta w przebiegu zespołu Tourette'a. Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną kliniczną dotyczącą występowania u dzieci tików lub zespołu Tourette'a. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają tiki podczas leczenia metylofenidatem. **Monitorowanie powinno być prowadzone podczas każdorazowej zmiany dawkowania, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

Stany lękowe, pobudzenie, napięcie

U pacjentów leczonych metylofenidatem zgłaszano stany lękowe, pobudzenie, napięcie (patrz punkt 4.8). Stosowanie metylofenidatu związane jest także z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia oraz niepokoju, prowadzącym u niektórych pacjentów do przerwania leczenia metylofenidatem. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy przeprowadzić ocenę kliniczną, czy nie występują te stany. Pacjenci powinni być **regularnie monitorowani, czy nie zaostrzają się te objawy w trakcie leczenia, po każdorazowej zmianie dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej

W przypadku leczenia metylofenidatem szczególną opieką należy objąć pacjentów z ADHD, u których stwierdza się współistniejącą chorobę afektywną dwubiegunową (szczególnie nieleczoną chorobę afektywną dwubiegunową typu I lub inne postacie tej choroby), ze względu na możliwość wystąpienia u nich epizodu mieszanego/maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia lekami stymulującymi, należy zbadać pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji, aby ustalić czy występuje u nich ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej; badanie takie powinno obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny, łącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym samobójstw, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji. **Ścisłe, ciągłe monitorowanie ma kluczowe znaczenie u tych pacjentów (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne” i punkt 4.2). Należy monitorować**

pacjentów, czy nie występują objawy choroby afektywnej dwubiegunowej, po każdorazowej zmianie dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej.

Rozwój fizyczny

Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie tempa przyrastania masy ciała i opóźnienie rozwoju fizycznego.

Skutki działania metylofenidatu na ostateczny wzrost i masę ciała nie są obecnie znane, lecz są poddawane badaniom.

Podczas leczenia metylofenidatem należy monitorować rozwój fizyczny: wzrost, masę ciała oraz apetyt i odnotowywać wyniki przynajmniej co 6 miesięcy w karcie rozwoju. U pacjentów, których rozwój fizyczny lub przyrost masy ciała czy wzrostu nie odpowiadają oczekiwaniom, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Drgawki

Metylofenidat należy ostrożnie stosować u pacjentów z padaczką. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z wcześniej występującymi napadami drgawek, u pacjentów z nieprawidłowościami w zapisie EEG bez występowania drgawek, a rzadko u pacjentów bez wywiadu drgawkowego i bez nieprawidłowości w zapisie EEG. Należy odstawić metylofenidat, jeśli napady drgawek staną się częstsze lub wystąpią po raz pierwszy.

Priapizm

W związku ze stosowaniem metylofenidatu zgłaszano przypadki długotrwałych i bolesnych erekcji, głównie w związku ze zmianą schematu leczenia metylofenidatem. Jeśli u pacjenta występują nieprawidłowo długotrwałe lub częste erekcje, powinien on zwrócić się o pomoc do lekarza.

Stosowanie z serotonergicznymi produktami leczniczymi

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego po jednoczesnym podawaniu metylofenidatu z serotonergicznymi produktami leczniczymi. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie metylofenidatu z serotonergicznymi produktami leczniczymi, ważne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego. Objawy te mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczna (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego trzeba niezwłocznie przerwać stosowanie metylofenidatu.

Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie lub pozorowane stosowanie

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem ryzyka pozorowanego lub niewłaściwego stosowania, bądź nadużywania metylofenidatu.

Metylofenidat powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem uzależnienia od leków lub alkoholu ze względu na możliwość nadużywania, bądź niewłaściwego lub pozorowanego stosowania.

Przewlekłe nadużywanie metylofenidatu może prowadzić do wyraźnej tolerancji i uzależnienia psychicznego, czemu towarzyszy różny stopień zaburzeń zachowania. Pojawiać się mogą epizody psychotyczne, zwłaszcza w odpowiedzi na nadużywanie parenteralne.

Wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka nieprawidłowego przyjmowania leku (takich jak: współistniejące zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania lub choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie – wszystko to powinno być brane pod uwagę

podczas podejmowania decyzji o rodzaju stosowanej terapii zespołu ADHD. Ostrożność jest zalecana w przypadku niestabilnych emocjonalnie pacjentów, takich jak osoby z przebyłym uzależnieniem od leków bądź alkoholu, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkowanie.

W przypadku pacjentów o wysokim ryzyku uzależnienia od niektórych substancji, metylofenidat i inne leki stymulujące mogą nie być właściwe i należy rozważyć leczenie bez ich użycia.

Odstawienie

W czasie odstawiania produktu wymagany jest staranny nadzór, ponieważ przerwanie podawania leku może ujawnić depresję, jak również przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałych badań kontrolnych.

W przypadku pacjentów nadużywających produktu, wymagany jest staranny nadzór w czasie jego odstawiania, ponieważ przerwanie leczenia może wywołać ciężką depresję.

Zmęczenie

Nie należy stosować metylofenidatu w celu zapobiegania lub leczenia fizjologicznych stanów zmęczenia.

Substancje pomocnicze produktu Concerta

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę; nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i uznaje się, że jest „wolna od sodu”.

Wybór postaci metylofenidatu

Wybór odpowiedniej postaci metylofenidatu powinien zostać dokonany przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualne wskazania i zależeć od wymaganego czasu działania farmakologicznego.

Testy na obecność substancji psychoaktywnych

Metylofenidat może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych na obecność amfetamin, szczególnie w przypadku testów immunologicznych.

Niewydolność nerek lub wątroby

Brak doświadczenia w stosowaniu metylofenidatu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Skutki hematologiczne

Skutki długotrwałego leczenia metylofenidatem nie są do końca poznane. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia leukopenii, trombocytopenii, niedokrwistości lub innych nieprawidłowości z włączeniem tych wskazujących na ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby.

Możliwość wystąpienia niedrożności przewodu pokarmowego

Podczas przechodzenia przez przewód pokarmowy, tabletką produktu leczniczego Concerta nie deformuje się, ani znacząco nie zmienia kształtu. Dlatego produkt ten nie powinien być przepisywany pacjentom z uprzednio istniejącymi poważnymi przewężeniami przewodu pokarmowego (o charakterze patologicznym lub jatrogennym), ani pacjentom z dysfagią lub ze znacznymi trudnościami w połykaniu tabletek. Opisywano rzadkie przypadki objawów niedrożności u pacjentów

z rozpoznanymi przewężeniami przewodu pokarmowego, związane z przyjmowaniem leków o przedłużonym uwalnianiu w postaci niezmieniającej kształtu.

Ze względu na specyfikę tabletek o przedłużonym uwalnianiu, produkt leczniczy Concerta powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości.

Pacjenci powinni być poinformowani, że tabletkę produktu leczniczego Concerta musi być połknięta w całości i popita płynem. Tabletek nie wolno żuć, dzielić, ani rozkruszać. Produkt leczniczy jest umieszczony wewnątrz niewchłanialnej otoczki, zaprojektowanej w taki sposób, aby uwalniać lek z kontrolowaną szybkością. Otoczka tabletki zostaje wydalona z organizmu. Pacjenci nie powinni się niepokoić, jeżeli sporadycznie zauważą w kale przedmiot przypominający tabletkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie wiadomo, w jaki sposób metylofenidat wpływa na osoczowe stężenie jednocześnie podawanych leków. W związku z tym zaleca się ostrożność w stosowaniu metylofenidatu z innymi lekami, szczególnie z tymi o wąskim zakresie terapeutycznym.

Metylofenidat nie jest metabolizowany przez cytochrom P450 w klinicznie istotnym zakresie. Aktywatory i inhibitory cytochromu P450 nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę metylofenidatu. Odwrotnie, enancjomery d- i l- metylofenidatu nie hamują w sposób znaczący cytochromu P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A.

Jednak istnieją doniesienia wskazujące na to, że metylofenidat może hamować metabolizm leków przeciwwązkopowych (pochodnych kumaryny), leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny). Podczas rozpoczynania i przerywania terapii metylofenidatem może być konieczne dostosowanie dawki już stosowanych leków i ocenienie ich stężenia w osoczu (lub dla kumaryny – czasów krzepnięcia).

Interakcje farmakodynamiczne

Stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi

Metylofenidat może zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia.

Stosowanie z lekami, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych metylofenidatem i jakimkolwiek innym lekiem, który także może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi (patrz również akapity dotyczące stanu układu naczyniowo-sercowego i zaburzeń naczyniowo-mózgowych w punkcie 4.4).

Z powodu możliwości przełomu nadciśnieniowego metylofenidat jest przeciwwskazany u pacjentów leczonych (obecnie lub w ciągu ostatnich 2 tygodni) nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

Stosowanie z alkoholem

Alkohol może nasilać działania niepożądane z ośrodkowego układu nerwowego psychoaktywnych produktów leczniczych, w tym metylofenidatu. Dlatego zaleca się pacjentom powstrzymanie od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

Stosowanie z serotonergicznymi produktami leczniczymi

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego po jednoczesnym podawaniu metylofenidatu z serotonergicznymi produktami leczniczymi. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie metylofenidatu z serotonergicznymi produktami leczniczymi, ważne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego trzeba niezwłocznie przerwać stosowanie metylofenidatu.

Stosowanie z anestetykami halogenowymi

Istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w trakcie zabiegu chirurgicznego. W wypadku planowej operacji, nie należy stosować metylofenidatu w dniu zabiegu.

Stosowanie z ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 (np. klonidyną)

Bezpieczeństwo długoterminowe stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną lub innymi ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 nie zostało ocenione.

Stosowanie z lekami dopaminergicznymi

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania metylofenidatu w skojarzeniu z lekami dopaminergicznymi, w tym lekami przeciwpsychotycznymi. Ponieważ dominującym działaniem metylofenidatu jest zwiększanie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy, może dojść do interakcji farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania tego produktu z bezpośrednimi i pośrednimi agonistami dopaminy (w tym z DOPĄ i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), jak również z antagonistami dopaminy (w tym z lekami przeciwpsychotycznymi).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z dużego badania kohortowego, dotyczącego około 3400 kobiet narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze ciąży, nie świadczą o zwiększeniu ryzyka wad wrodzonych ogółem. Stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych serca (zbiorcze skorygowane ryzyko względne: 1,3; 95% CI: 1,0-1,6), odpowiadające 3 dodatkowym urodzeniom dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi serca na 1000 kobiet przyjmujących metylofenidat w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z ciążami, w czasie których nie stosowano leku.

Zgłaszano spontanicznie przypadki objawów toksyczności krążeniowo-oddechowej u noworodków, a zwłaszcza tachykardii u płodu i zespołu niewydolności oddechowej.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję jedynie w dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Metylofenidat nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży, chyba że z oceny klinicznej wynika, że przerwanie terapii stanowiłoby większe zagrożenie dla przebiegu ciąży.

Karmienie piersią

Metylofenidat wydzielany jest do mleka ludzkiego. Na podstawie raportów uzyskanych z badań próbek pobranych od pięciu matek, stężenia metylofenidatu w mleku skutkowały przyjmowaniem przez niemowlęta dawek wynoszących od 0,16% do 0,7% dawki matki dostosowanej do masy ciała, a proporcje stężeń w mleku do stężeń w osoczu matki mieściły się w zakresie od 1,1 do 2,7.

Zgłoszono jeden przypadek nieokreślonej utraty masy ciała u niemowlęcia w okresie ekspozycji na lek. Niemowlę przybrało na wadze, kiedy matka przerwała leczenie metylofenidatem. Nie można

wykluczyć istnienia ryzyka dla niemowląt karmionych piersią, których matki stosują ten produkt leczniczy.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie metylofenidatu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie stwierdzono odpowiednich skutków w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie. Może to mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i doradzić im, że jeżeli objawy te u nich wystąpią, powinni unikać podejmowania potencjalnie ryzykownych działań, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych u dzieci, młodzieży i dorosłych oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Concerta, a także te, które zgłaszano dla innych produktów zawierających metylofenidatu chlorowodorek. Jeżeli częstość działania niepożądanego produktu leczniczego Concerta i innego produktu różniły się, uwzględniono największą obserwowaną częstość z tych dwóch baz danych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenia jamy nosowo – gardłowej, zakażenia górnych dróg oddechowych [#] , zapalenie zatok [#]				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					niedokrwistość [†] , leukopenia [†] , trombocytopenia, plamica małopłytkowa	pancytopenia

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, obrzęk uszu, reakcje pęcherzowe, łuszczenie się skóry, pokrzywka, świąd, wysypka i wypryski skórne			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*		jadłowstręt, zmniejszenie apetytu †, umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie długotrwałego stosowania u dzieci*				
Zaburzenia psychiczne*	bezsenna, nerwowość	labilność emocjonalna, agresja*, pobudzenie*, lęk*†, depresja*#, drażliwość, nietypowe zachowania, wahania nastroju, tiki*, trudności z zaśnięciem#, nastrój depresyjny#, zmniejszone libido#, napięcie#, bruksizm^, napady paniki#	zaburzenia psychotyczne*, omamy słuchowe, wzrokowe i czuciowe*, złość, myśli samobójcze*, zmiany nastroju, niepokój ruchowy †, płaczliwość, nasilenie istniejących już tików w zespole Tourette'a*, słowotok, nadmierna czujność, zaburzenia snu	mania*†, dezorientacja, zaburzenia libido, stany splątania †	próby samobójcze, (także dokonane samobójstwo)* †, przemijający nastrój depresyjny*, nieprawidłowe myślenie, apatia †, powtarzanie zachowań, nadmierna koncentracja	urojenia*†, zaburzenia myślenia*, uzależnienie, przypadki nadużywania i uzależnienia, częściej opisywano z postaciami leku o natychmiastowym uwalnianiu
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, dyskinezy, hiperaktywność psychoruchowa, senność, parestezje#, ból głowy typu napięciowego#	sedacja, drżenie†, letarg #		drgawki, ruchy choreoatetotyczne, odwracalne niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i> , NMS; raporty były słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali również inne leki. Nie jest pewna rola	zaburzenia naczyniowo – mózgowo*† (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowo, zapalenie tętnic mózgowych, zatory naczyń mózgowych), napady drgawkowe typu grand mal*, migrena †, jąkanie (dysfemia)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					metylofenidatu w tych przypadkach).	
Zaburzenia oka		zaburzenia akomodacji [#]	niewyraźne widzenie [†] , suchość gałki ocznej [#]	trudności w akomodacji, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie		rozszerzenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy [#]				
Zaburzenia serca*		zaburzenia rytmu, tachykardia, kołatanie serca	ból w klatce piersiowej	dławica piersiowa	zatrzymanie pracy serca, zawał mięśnia sercowego	tachykardia nadkomorowa, bradykardia, skurcze dodatkowe komór [†] , skurcze dodatkowe [†]
Zaburzenia naczyniowe*		nadciśnienie tętnicze krwi	uderzenia gorąca [#]		zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, marznięcie części dystalnych ciała [†] , objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból jamy ustnej i gardła	duszność [†]			
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności [†] , dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, suchość w jamie ustnej [†] , niestrawność [#]	zaparcia [†]			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [#]	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		zaburzenie czynności wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby i śpiączka wątrobowa, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny [†] ,	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łyseń, świąd, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, złuszczenie się naskórka	nadmierne pocenie się [†] , wysypka plamkowa, rumień	rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, stała wysypka polekowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów, napięcie mięśni [#] , skurcze mięśni [#]	ból mięśni [†] , drżenie mięśni		skurcze mięśni	szczołkościsk [^]

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			krwimocz, częstomocz			nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia wzrodu [#]		ginekomastia		priapizm*, intensywne i długotrwałe erekcje*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, opóźnienie wzrastania w razie przedłużonego stosowania u dzieci *, uczucie zmęczenia [†] , drażliwość [#] , uczucie roztrzęsienia [#] , astenia [#] , pragnienie [#]	ból w klatce piersiowej		nagła śmierć sercowa*	dyskomfort w klatce piersiowej [†] , bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne		zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca (zwykle zwiększenie) *, zmniejszenie masy ciała*	szmery serca*		zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba białych krwinek	

* Patrz punkt 4.4

[#] Częstości występowania uzyskane w badaniach klinicznych u dorosłych, lecz nie u dzieci i młodzieży; mogą być również właściwe dla dzieci i młodzieży.

[†] Częstości występowania uzyskane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży i zgłaszane częściej w badaniach klinicznych u dorosłych.

[^] Na podstawie częstości określonej w badaniach ADHD z udziałem dorosłych (nie zgłaszano przypadków występowania w badaniach z udziałem dzieci).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia pacjentów z powodu przedawkowania, należy wziąć pod uwagę powolne uwalnianie metylofenidatu z postaci farmaceutycznych o przedłużonym czasie działania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Ostre przedawkowanie, głównie z powodu nadmiernego pobudzenia ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, może spowodować: wymioty, pobudzenie, drżenia, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, drgawki (po których może nastąpić śpiączka), euforię, splątanie, omamy, majaczenie, nasilone pocenie się, uderzenia gorąca, ból głowy, wysoką gorączkę, tachykardię, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic oraz suchość błon śluzowych.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

Leczenie polega na zastosowaniu odpowiednich środków podtrzymujących.

Należy chronić pacjenta przed samouszkodzeniem oraz zewnętrznymi bodźcami, które mogą nasilić już występującą nadpobudliwość.

Nie zbadano skuteczności stosowania węgla aktywnego.

Aby zapewnić właściwe krążenie i wymianę oddechową, należy stosować intensywną terapię; gorączka może wymagać zastosowania zewnętrznych metod schładzania ciała.

Skuteczność dializy otrzewnowej i hemodializy pozaustrojowej w leczeniu przedawkowania metylofenidatu nie została ustalona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki działające ośrodkowo: Kod ATC: N06BA04.

Mechanizm działania

Metylofenidatu chlorowodorek jest łagodnym środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania terapeutycznego w Zespole Nadpobudliwości Ruchowej z Deficytem Uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) nie jest znany. Przypuszcza się, że metylofenidat blokuje wychwyty zwrotne noradrenaliny i dopaminy przez neuron presynaptyczny oraz zwiększa uwalnianie tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Metylofenidat jest racemiczną mieszaniną składającą się z izomerów lewo- i prawoskrętnych. Izomer prawoskrętny jest bardziej aktywny farmakologicznie niż izomer lewoskrętny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocena produktu leczniczego Concerta w badaniach klinicznych została przeprowadzona u 321 pacjentów już przyjmujących metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu oraz 95 pacjentów nieleczonych wcześniej żadnym produktem zawierającym metylofenidat.

Badania kliniczne wykazały, że działanie produktu leczniczego Concerta utrzymywało się przez około 12 godzin, po przyjęciu produktu raz na dobę, rano.

W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, z podwójnie ślełą próbą, trwających od 5 do 13 tygodni, zbadano 899 dorosłych osób z ADHD w wieku od 18 do 65 lat. Wykazano pewną skuteczność krótkoterminową produktu leczniczego Concerta w dawkach od 18 mg do 72 mg/dobę, lecz nie utrzymywała się ona stale ponad 5 tygodni. W jednym badaniu odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie objawów ADHD o co najmniej 30% (w stosunku do wyjściowej) całkowitej punktacji w skali CAARS (ang. *Conners' Adult ADHD Rating Scales*) w 5. tygodniu (punkt końcowy). Jednocześnie uznano pacjentów bez danych z ostatniej wizyty za niereagujących na leczenie.

Stwierdzono znacząco większy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Concerta w dawkach 18 mg, 36 mg lub 72 mg/dobę w porównaniu z placebo. W dwóch pozostałych badaniach, kiedy w analizie wyników przyjmowano brak danych z ostatniej wizyty za brak odpowiedzi na leczenie, wykazano liczbowo przewagę produktu leczniczego Concerta nad placebo, ale równocześnie nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy produktem leczniczym Concerta, a placebo w odsetku pacjentów spełniających predefiniowane kryteria odpowiedzi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Metylofenidat wchłania się szybko. Po doustnym podaniu produktu leczniczego Concerta osobom dorosłym, otoczka ulega rozpuszczeniu, zapewniając początkowe maksymalne stężenie przez około 1 do 2 godzin. Metylofenidat zawarty w dwóch wewnętrznych warstwach produktu jest stopniowo uwalniany przez następne kilka godzin. Maksymalne stężenia w osoczu krwi są osiągnięte po około 6 do 8 godzinach od podania produktu, po czym stężenie metylofenidatu w osoczu krwi stopniowo zmniejsza się. Produkt leczniczy Concerta, przyjmowany raz na dobę, minimalizuje wahania pomiędzy maksymalnym, a minimalnym stężeniem leku, które związane są z natychmiastowym uwalnianiem metylofenidatu przyjmowanego trzy razy na dobę. Zakres wchłaniania produktu leczniczego Concerta, przyjmowanego raz na dobę, jest ogólnie porównywalny do produktów konwencjonalnych z natychmiastowym uwalnianiem substancji czynnej.

Po przyjęciu produktu leczniczego Concerta w dawce 18 mg raz na dobę u 36 osób dorosłych, średnie parametry farmakokinetyczne wynosiły: maksymalne stężenie w osoczu krwi – C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu krwi – T_{max} $6,8 \pm 1,8$ godziny, pole pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu – AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml) oraz okres półtrwania – $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ godziny.

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce produktu leczniczego Concerta po pojedynczym oraz wielokrotnym podawaniu produktu raz na dobę, co wskazuje na brak znaczącej kumulacji. Pole pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu (AUC) oraz okres półtrwania ($t_{1/2}$) po wielokrotnym podawaniu produktu raz na dobę są zbliżone do tych samych parametrów po pierwszym podaniu produktu leczniczego Concerta w dawce 18 mg.

Po podaniu osobom dorosłym pojedynczych dawek produktu leczniczego Concerta po 18 mg, 36 mg i 54 mg raz na dobę, maksymalne stężenie w osoczu krwi (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu (AUC_{inf}) były proporcjonalne do dawki.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie metylofenidatu w osoczu krwi u osób dorosłych zmniejsza się dwuwykładniczo. Po podaniu doustnym produktu leczniczego Concerta, okres półtrwania metylofenidatu wynosił w przybliżeniu 3,5 godziny. Metylofenidat i jego metabolity wiążą się z białkami osocza w około 15%. Objętość dystrybucji wynosi około 13 litrów/kg mc.

Metabolizm

U ludzi metylofenidat metabolizowany jest głównie poprzez deestryfikację do kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (PPA, około 50-krotnie większe stężenie od stężenia substancji niezmetabolizowanej), który ma niewielką lub nie ma aktywności farmakologicznej. Ocenia się, że u osób dorosłych produkt leczniczy Concerta, podawany raz na dobę, jest metabolizowany do kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (PPA), co odpowiada metabolizmowi metylofenidatu podawanego trzy razy na dobę. Metabolizm po podaniu pojedynczej dawki jak i po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego Concerta jest zbliżony.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji metylofenidatu u osób dorosłych po podaniu produktu leczniczego Concerta wynosi około 3,5 godziny. Po podaniu doustnym około 90% dawki produktu jest wydalane z moczem, a 1% do 3% z kałem w postaci metabolitów, w ciągu 48 do 96 godzin. Niewielkie ilości metylofenidatu wydalonego w postaci niezmienionej znajdują się w moczu (mniej niż 1% dawki). Głównym metabolitem wydalonym z moczem jest kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (60%-90%).

Po doustnym podaniu ludziom oznakowanego radioaktywnie metylofenidatu, około 90% aktywności radiologicznej wykrywa się w moczu. Głównym metabolitem metylofenidatu występującym w moczu jest kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (PPA), stanowiąc w przybliżeniu 80% podanej dawki.

Wpływ pokarmu

U pacjentów nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych czy farmakodynamicznych, gdy produkt leczniczy Concerta podawany był po śniadaniu obfitującym w tłuszcze lub na pusty żołądek.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

U zdrowych dorosłych osób, średnie wartości, zależnych od dawki, pól pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu (AUC_{inf}) produktu leczniczego Concerta wynosiły 36,7 ng.h/ml u mężczyzn i 37,1 ng.h/ml u kobiet. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy tymi grupami.

Rasa

U zdrowych dorosłych osób otrzymujących produkt leczniczy Concerta, wartości, zależnych od dawki, pól pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu (AUC_{inf}) były spójne w grupie etnicznej. Jednakże, wielkości badanych populacji były niewystarczające, by wychwycić różnice etniczne dotyczące farmakokinetyki produktu.

Wiek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Concerta u dzieci w wieku poniżej 6 lat. U dzieci w wieku 7-12 lat parametry farmakokinetyczne po podaniu dawki 18 mg, 36 mg i 54 mg przedstawiały się odpowiednio (średnia \pm SD): C_{max} 6,0 \pm 1,3; 11,3 \pm 2,6 oraz 15,0 \pm 3,8 ng/ml; T_{max} 9,4 \pm 0,02; 8,1 \pm 1,1; 9,1 \pm 2,5 godziny i $AUC_{0-11,5}$ 50,4 \pm 7,8; 87,7 \pm 18,2; 121,5 \pm 37,3 ng.h/ml.

Niewydolność nerek

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Concerta u pacjentów z niewydolnością nerek. Po doustnym podaniu ludziom radioaktywnie oznakowanego metylofenidatu, był on intensywnie metabolizowany i około 80% radioaktywności stwierdzono w moczu, w którym był wydalany kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (PPA). Ponieważ nerki nie są istotną drogą wydalania metylofenidatu, uważa się, że niewydolność nerek ma niewielki wpływ na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Concerta.

Niewydolność wątroby

Brak doświadczeń w stosowaniu produktu leczniczego Concerta u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

W badaniach rakotwórczości w okresie całego życia, u szczurów i myszy stwierdzono zwiększenie liczby złośliwych guzów wątroby tylko u myszy płci męskiej. Znaczenie tych danych w odniesieniu do ludzi nie jest znane.

Metylofenidat nie wpływał na zdolność rozrodczą ani na płodność w dawkach kilkukrotnie przewyższających dawki stosowane w praktyce klinicznej.

Ciąża – rozwój zarodkowy/płodowy

Uważa się, że metylofenidat nie jest teratogeny u szczurów i królików. Toksyczność płodową (tzn. całkowitą utratę miotu) i toksyczność u matki stwierdzano u szczurów po dawkach toksycznych dla matki.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen (E321)
Celulozy octan
Hypromeloza (E464)
Kwas fosforowy, stężony
Poloksamer 188
Polietylenu tlenki 200 K i 7000 K
Powidon K29-32
Sodu chlorek
Kwas stearynowy
Kwas bursztynowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Skład otoczki (18 mg):

Otoczka barwna:

Żelaza tlenek, żółty (E172)
Hypromeloza (E464)
Laktoza jednowodna
Kwas stearynowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

Otoczka przezroczysta:

Wosk Carnauba
Hypromeloza (E464)
Makrogol 400

Skład tuszu:

Żelaza tlenek, czarny (E172)
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy

Skład otoczki (36 mg):

Otoczka barwna:

Hypromeloza (E464)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

Otoczka przezroczysta:

Wosk Carnauba
Hypromeloza (E464)
Makrogol 400

Skład tuszu:

Żelaza tlenek czarny (E 172)
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem przed dziećmi w tekturowym pudełku, zawierająca jedną lub dwie torebki z krzemionkowym absorbentem wilgoci.
Każda butelka zawiera 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Concerta, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu- Pozwolenie nr 14751
Concerta, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu- Pozwolenie nr 14752

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lipca 2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 lipca 2014 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2020