REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Concerta 18 mg comprimate cu eliberare prelungită
Concerta 36 mg comprimate cu eliberare prelungită
Concerta 54 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conţine clorhidrat de metilfenidat 18 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine lactoză 6,5 mg.

Un comprimat cu eliberare prelungită conţine clorhidrat de metilfenidat 36 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 16,7 mg.

Un comprimat cu eliberare prelungită conţine clorhidrat de metilfenidat 54 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 7,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.
Comprimate filmate, oblongi, de culoare galbenă şi inscripţionate cu cerneală neagră cu „alza 18“ pe o faţă.
Comprimate filmate, oblongi, de culoare albă şi inscripţionate cu cerneală neagră cu „alza 36“ pe o faţă.
Comprimate filmate, oblongi, de culoare roşu-maroniu şi inscripţionate cu cerneală neagră cu „alza 54“ pe o faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (ADHD)

Concerta este indicat ca parte a unui program amplu de tratament al tulburării hiperkinetice cu deficit de atenţie (ADHD) la copii cu vârsta de cel puţin 6 ani și la adulți în cazul în care doar măsurile corective s-au dovedit insuficiente.

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specializat în tratamentul ADHD, cum ar fi un medic specialist pediatru, un medic psihiatru de copii și adolescenți sau un medic psihiatru de adulți.

Aspecte particulare legate de diagnosticul de ADHD la copii

Diagnosticul trebuie stabilit în conformitate cu criteriile DSM curente sau cu ghidurile ICD actuale şi trebuie să aibă la bază o anamneză şi o evaluare completă a pacientului. Se recomandă confirmare de către terți iar diagnosticul nu poate fi stabilit doar pe baza prezenţei unuia sau a mai multor simptome.

Etiologia specifică a acestui sindrom este necunoscută şi diagnosticarea nu se poate face pe baza unui singur test de diagnostic. Diagnosticul adecvat necesită folosirea resurselor medicale şi psihologice specializate, precum şi a resurselor educaţionale şi sociale.

Un program amplu de tratament include de obicei metode psihologice, educaţionale şi sociale, precum şi farmacoterapie şi are ca scop stabilizarea copiilor cu un sindrom comportamental caracterizat prin simptome care pot include antecedente cronice de incapacitate de concentrare a atenţiei pe o perioadă scurtă de timp, distractivitate (incapacitate anormală de a fixa atenția), labilitate emoţională, impulsivitate, hiperactivitate moderată până la severă, semne neurologice minore şi traseu EEG anormal. Capacitatea de învăţare poate să fie sau nu afectată.

Tratamentul cu metilfenidat nu este indicat la toţi copiii cu ADHD şi decizia de administrare a medicamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare minuțioasă a severităţii şi cronicităţii simptomelor copilului corelate cu vârsta acestuia.

Plasamentul educaţional adecvat este esenţial şi, în general, este necesară şi intervenţia psihosocială. Atunci când metodele corective se dovedesc insuficiente, decizia de a prescrie un stimulant trebuie să se bazeze pe o evaluare riguroasă a severităţii simptomelor copilului. Administrarea de metilfenidat trebuie făcută, întotdeauna, în conformitate cu indicaţia pentru care există aprobare şi în conformitate cu ghidurile de prescriere/diagnostic.

Aspecte particulare legate de diagnosticul de ADHD la adulți

Diagnosticul trebuie stabilit în conformitate cu criteriile DSM curente sau cu ghidurile ICD actuale şi trebuie să aibă la bază o anamneză şi o evaluare completă a pacientului.

Etiologia specifică a acestui sindrom este necunoscută şi diagnosticarea nu se poate face pe baza unui singur test de diagnostic. Pacienții adulți cu ADHD prezintă anumite tipare de simptomatologie caracterizate de agitație, lipsă de răbdare și lipsa atenției. Simptomele de tipul hipereactivității tind să diminueze cu vârsta, probabil datorită unor mecanisme adaptative, a dezvoltării neuro-comportamentale și a auto-medicației. Simptomatologia datorată lipsei de atenție este mai vizibilă și are un impact mai mare la adulții cu ADHD. Stabilirea diagnosticului la adulți trebuie să includă o anamneză riguroasă pentru a decela simptomatologia curentă. Istoricul de ADHD în copilărie este necesar și trebuie stabilit retrospectiv (prin studierea dosarului medical al pacientului sau, dacă acest dosar nu este disponibil, prin anamneză și investigații adecvate/riguroase). Se recomandă confirmare de către terți iar diagnosticul nu poate fi stabilit doar pe baza prezenţei unuia sau a mai multor simptome. Decizia administrării de medicație stimulantă la adulți trebuie să aibă la bază o evaluare foarte riguroasă iar diagnosticul trebuie să includă disfuncție funcțională moderată sau severă în cel puțin 2 domenii de activitate (de exemplu, domeniul social, academic sau ocupațional), afectând mai multe aspecte ale vieții pacientului.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specializat în tratamentul ADHD, cum ar fi un medic specialist pediatru, un medic psihiatru de copii și adolescenți sau un medic psihiatru de adulți.

Evaluare înainte de tratament

Pentru adulții cărora nu le-a mai fost administrat Concerta, și dacă este cerut de practicile naționale, este necesară evaluarea medicului cardiolog înainte de inițierea tratamentului pentru a verifica absența contraindicațiilor cardiovasculare.
Înainte de prescrierea medicamentului, este necesară o evaluare cardiovasculară iniţială a pacientului, care include măsurarea tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardice. Trebuie să existe o anamneză completă pentru documentarea medicaţiei concomitente, care să conţină tulburările sau simptomele psihice şi medicale comorbide, din trecut sau prezent, antecedentele heredocolaterale de moarte cardiacă subită/deces inexplicabil şi înregistrarea corectă pe un grafic de creştere a înălţimii şi a greutăţii înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Monitorizare continuă

Creşterea, statusul psihic și cardiovascular trebuie monitorizate permanent (vezi şi pct. 4.4).

- Tensiunea arterială şi pulsul trebuie trecute într-un grafic statistic de creştere la fiecare ajustare a dozei şi, ulterior, cel puţin o dată la 6 luni;

- Înălţimea, greutatea şi apetitul alimentar trebuie măsurate, în cazul copiilor, cel puţin o dată la 6 luni şi trebuie să se regăsească într-un grafic de creştere;

- În cazul adulților, greutatea trebuie măsurată periodic

- Apariţia tulburărilor psihice *de novo* sau agravarea celor preexistente trebuie monitorizate la fiecare ajustare a dozei şi, ulterior, cel puţin o dată la 6 luni şi la fiecare vizită.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru evaluarea riscului de abatere de la tratament, administrare necorespunzătoare şi dependenţă de metilfenidat.

Stabilirea treptată a dozei

Este necesară o atentă stabilire treptată a dozei la începutul tratamentului cu metilfenidat. Stabilirea treptată a dozei trebuie începută de la cea mai mică doză posibilă. Medicii care doresc să prescrie doze cuprinse între 18 mg şi 36 mg pot recomanda o doză de metilfenidat de 27 mg.

Pot fi disponibile şi alte concentraţii ale acestui medicament sau alte medicamente care conţin metilfenidat.

Doza poate fi stabilită prin creşteri treptate de 18 mg. În general, ajustarea dozei se poate efectua la intervale de aproximativ o săptămână.

Doza zilnică maximă de Concerta este de 54 mg în cazul copiilor.
Doza zilnică maximă de Concerta este de 72- mg în cazul adulților.

Doze

Copii
Copii netrataţi anterior cu metilfenidat: Concerta poate să nu fie indicat la toţi copiii cu sindrom ADHD. Pentru copiii la care se iniţiază tratament cu metilfenidat, pot fi considerate ca fiind suficiente doze mai mici de metilfenidat în forme farmaceutice cu durată scurtă de acţiune. Creşterea treptată a dozei trebuie făcută cu prudenţă de către medic pentru a evita dozele mari, inutile, de metilfenidat. Doza iniţială recomandată de Concerta la copiii care nu utilizează în mod obişnuit metilfenidat sau la copiii aflaţi în tratament cu alte psihostimulante decât metilfenidatul este de 18 mg o dată pe zi.

Adulți

Adulți netrataţi anterior cu metilfenidat: Concerta poate să nu fie indicat la toţi adulții cu sindrom ADHD. Pentru adulții la care se iniţiază tratament cu metilfenidat, pot fi considerate ca fiind suficiente doze mai mici de metilfenidat în forme farmaceutice cu durată scurtă de acţiune. Creşterea treptată a dozei trebuie făcută cu prudenţă de către medic pentru a evita dozele mari, inutile, de metilfenidat. Doza iniţială recomandată de Concerta la adulții care nu utilizează în mod obişnuit metilfenidat sau la adulții aflaţi în tratament cu alte psihostimulante decât metilfenidatul este de 18 mg o dată pe zi.

Pacienţi care utilizează în mod obişnuit metilfenidat: doza recomandată de Concerta la pacienţii care utilizează în mod obişnuit metilfenidat de trei ori pe zi în doze de 15-60 mg pe zi este prezentată în Tabelul 1. Recomandările de dozaj au la bază regimul de doze actual şi raţionamentul clinic.

TABELUL 1
Conversia recomandată a dozelor de la alte regimuri de doze de clorhidrat de metilfenidat, unde sunt disponibile, la Concerta

Doza zilnică anterioară de clorhidrat de metilfenidat	**Doza recomandată de Concerta**
5 mg metilfenidat de trei ori pe zi	18 mg o dată pe zi
10 mg metilfenidat de trei ori pe zi	36 mg o dată pe zi
15 mg metilfenidat de trei ori pe zi	54 mg o dată pe zi
20 mg metilfenidat de trei ori pe zi	72 mg o dată pe zi

Dacă nu se observă o ameliorare, după stabilirea treptată adecvată a dozei pe o perioadă de o lună, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Utilizare pe termen lung (peste 12 luni)

Siguranţa şi eficacitatea utilizării pe termen lung a metilfenidatului nu au fost evaluate sistematic în cadrul studiilor clinice controlate. Tratamentul cu metilfenidat nu trebuie şi nu este necesar să se prelungească pe o perioadă de timp nedefinită. La copii și adolescenți, tratamentul cu metilfenidat este de obicei întrerupt în timpul pubertăţii sau după încheierea acesteia. Medicul care decide să folosească metilfenidatul pe o perioadă mai lungă (peste 12 luni) la pacienții cu ADHD trebuie să reevalueze periodic utilitatea folosirii pe termen lung a medicamentului pentru fiecare pacient în parte, prin stabilirea unor perioade de probă fără medicaţie, pentru a putea evalua funcţionalitatea pacientului în absenţa farmacoterapiei. Se recomandă ca tratamentul cu metilfenidat să se întrerupă cel puţin o dată pe an (de preferinţă, în timpul vacanţelor şcolare în cazul copiilor) pentru a evalua starea pacientului. Se poate constata un progres susţinut când medicamentul este întrerupt temporar sau permanent.

Reducere a dozei şi întrerupere a tratamentului

Tratamentul trebuie oprit dacă simptomele nu se ameliorează după o ajustare adecvată a dozei pe parcursul unei perioade de o lună. Dacă se produce o agravare paradoxală a simptomelor sau dacă apar alte evenimente adverse grave, doza trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt.

Populații speciale de pacienți

Vârstnici

Metilfenidatul nu trebuie utilizat în cazul pacienţilor vârstnici. Siguranţa şi eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la această grupă de vârstă. Administrarea Concerta nu a fost studiată la pacienți cu ADHD mai în vârstă de 65 ani.

Disfuncție hepatică

Administrarea de metilfenidat nu a fost studiată la pacienţii cu disfuncție hepatică.

Difuncție renală

Administrarea de metilfenidat nu a fost studiată la pacienţii cu disfuncție renală.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Metilfenidatul nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani. Siguranţa şi eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Concerta se administrează pe cale orală o dată pe zi, dimineața.
Concerta poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).
Concerta trebuie înghiţit întreg cu ajutorul lichidelor şi nu trebuie mestecat, rupt sau sfărâmat (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicaţii

- Sensibilitate cunoscută la metilfenidat sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Glaucom
- Feocromocitom
- Pe perioada tratamentului cu inhibitori neselectivi, ireversibili de monoaminooxidază (MAO) sau după cel puţin 14 zile de la întreruperea acestor medicamente, din cauza riscului de producere a crizelor hipertensive (vezi pct. 4.5)
- Hipertiroidism sau tireotoxicoză
- Diagnostic sau antecedente de depresie severă, anorexie nervoasă/tulburări anorexice, tendinţe suicidare, simptome psihotice, tulburări severe de dispoziţie, manie, schizofrenie sau tulburări de personalitate de tip psihopatic/borderline
- Diagnostic sau antecedente de tulburare afectivă bipolară episodică de tip I severă (care nu este bine controlată)
- Tulburări cardiovasculare preexistente, inclusiv hipertensiune arterială severă, insuficienţă cardiacă, boală ocluzivă arterială, angină pectorală, afecţiuni cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic, cardiomiopatii, infarct miocardic, aritmii cardiace cu potențial letal şi canalopatii (afecţiuni determinate de disfuncţii ale canalelor ionice)
- Tulburări cerebrovasculare preexistente, anevrism cerebral, anomalii vasculare, inclusiv vasculită sau accident vascular cerebral

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Tratamentul cu metilfenidat nu este indicat la toţi pacienții cu ADHD şi decizia de administrare a medicamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare minuțioasă a severităţii şi cronicităţii simptomelor pacientului. Când se are în vedere recomandarea de tratament la copii, evaluarea severității și cronicității simptomelor copilului trebuie raportată la vârsta acestuia (6-18 ani).

Utilizare pe termen lung (peste 12 luni)

Profilul de eficacitate şi siguranţă, în cazul folosirii pe termen lung a metilfenidatului, nu a fost evaluat sistematic în cadrul studiilor clinice controlate. La copii și adolscenți, tratamentul cu metilfenidat nu trebuie și nu este necesar să se prelungească pe o perioadă de timp nedefinită. Tratamentul cu metilfenidat este, de obicei, întrerupt în timpul pubertăţii sau după încheierea acesteia. Pacienţii în terapie pe termen lung (adică peste 12 luni) trebuie monitorizaţi cu atenţie în conformitate cu instrucţiunile de la punctele 4.2 şi 4.4 cu privire la funcţia cardiovasculară, creşterea staturo-ponderală (copii), greutate, apetitul, apariţia tulburărilor psihice *de novo* sau agravarea celor preexistente. Tulburările psihice ce trebuie monitorizate sunt descrise mai jos şi includ (dar nu se limitează la) ticuri

vocale sau motorii, comportament ostil sau agresiv, agitaţie, anxietate, depresie, psihoză, manie, idei delirante, iritabilitate, lipsa spontaneităţii, retragere în sine şi perseverenţă excesivă.

Medicul care decide să folosească metilfenidatul pe o perioadă mai lungă (peste 12 luni) trebuie să reevalueze periodic utilitatea folosirii pe termen lung a medicamentului la fiecare pacient în parte prin stabilirea unor perioade de probă fără medicaţie pentru a putea evalua funcţionalitatea pacientului în absenţa farmacoterapiei. Se recomandă ca tratamentul cu metilfenidat să fie întrerupt cel puţin o dată pe an (de preferinţă, în timpul vacanţelor şcolare în cazul copiilor) pentru a evalua starea pacientului. La întreruperea fie temporară, fie permanentă a administrării tratamentului, este posibil să se constate prezența unei îmbunătățiri continue.

Utilizare la vârstnici

Metilfenidatul nu trebuie folosit la vârstnici. Siguranţa şi eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la această grupă de vârstă. Administrarea Concerta nu a fost studiată la pacienți cu ADHD mai în vârstă de 65 ani.

Folosire la copii cu vârsta sub 6 ani

Metilfenidatul nu trebuie folosit în cazul copiilor cu vârsta sub 6 ani. Siguranţa şi eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Funcţie cardiovasculară

Pacienţilor care sunt luaţi în considerare pentru tratament cu medicaţie stimulantă trebuie să li se facă o anamneză completă (inclusiv evaluarea antecedentelor heredocolaterale de moarte cardiacă subită sau deces inexplicabil sau aritmie malignă) şi un examen clinic obiectiv pentru a evalua prezenţa afecţiunilor cardiace, precum şi alte evaluări cardiace suplimentare de specialitate, dacă rezultatele iniţiale sugerează astfel de antecedente sau afecţiuni. Pacienţii la care apar simptome precum palpitaţii, dureri toracice puternice, sincope inexplicabile, dispnee sau alte simptome care sugerează afecţiuni cardiace care survin pe perioada tratamentului cu metilfenidat, trebuie să fie supuşi imediat unor evaluări cardiace de specialitate.

Analiza datelor obţinute în urma studiilor clinice cu metilfenidat la copiii şi adolescenţii cu ADHD a demonstrat că pacienţii cărora li s-a administrat metilfenidat au prezentat frecvent o creştere de peste 10 mmHg a tensiunii sistolice şi diastolice faţă de pacienţii din grupul martor. S-a observat, de asemenea, creșterea valorilor tensiunii sistolice și diastolice în urma analizei datelor obținute în studiile clinice la pacienți adulți cu ADHD. Consecinţele clinice pe termen scurt şi pe termen lung ale acestor efecte la nivel cardiovascular la copii şi adolescenţi nu sunt cunoscute. Ca urmare a rezultatelor observate în studiile clinice, nu poate fi exclusă posibilitatea apariţiei complicaţiilor clinice, în special atunci când tratamentul iniţiat în copilărie/adolescenţă este continuat la vârsta adultă. **Se recomandă precauţie în tratarea pacienţilor a căror stare clinică determinată de boli preexistente poate fi afectată de creşterea tensiunii arteriale sau a pulsului**. Vezi pct. 4.3 pentru lista afecţiunilor în care tratamentul cu metilfenidat este contraindicat.

Funcţia cardiovasculară trebuie monitorizată cu atenţie. Tensiunea arterială şi pulsul trebuie înregistrate pe un grafic statistic la fiecare ajustare a dozei, iar, ulterior, cel puţin la un interval de 6 luni. **Administrarea metilfenidatului trebuie întreruptă la pacienții aflați sub tratament cu măsuri repetate pentru tahicardie, aritmie sau creșterea tensiunii arteriale sistolice (> percentila 95) și trebuie luată în considerare trimiterea către un cardiolog.**

Folosirea metilfenidatului este contraindicată în cazul anumitor tulburări cardiace preexistente, **cu excepţia cazurilor în care s-a obţinut acordul pentru administrare din partea unui medic specialist cardiolog (vezi pct. 4.3).**

Moarte subită şi anomalii cardiace structurale preexistente sau alte afecţiuni cardiace grave

Moartea subită a fost raportată în asociere cu utilizarea stimulantelor sistemului nervos central la pacienții tratați cu doze uzuale, dintre care unii prezentau anomalii cardiace structurale sau alte probleme cardiace grave. Cu toate că unele tulburări cardiace grave, prin ele însele comportă un risc crescut de moarte subită, medicamentele stimulante nu sunt recomandate la pacienții cu anomalii cardiace structurale, cardiomiopatie, tulburări grave ale ritmului cardiac sau alte probleme cardiace grave care pot determina o vulnerabilitate crescută faţă de efectele simpatomimetice ale medicamentelor stimulante.

Adulti
Au fost raportate moarte subită, accident vascular cerebral și infarct miocardic la adulții care iau medicamente stimulante în doze recomandate pentru ADHD. Deși rolul stimulantelor în aceste cazuri la adulți este necunoscut, adulții prezintă o probabilitate mai mare decât copiii de a avea anomalii cardiace structurale grave, cardiomiopatie, anomalii grave ale ritmului cardiac, boală coronariană sau alte probleme cardiace grave. Adulții cu astfel de anomalii nu ar trebui, în general, să fie tratați cu medicamente stimulante.

Utilizare inadecvată şi evenimente cardiovasculare

Utilizarea inadecvată a stimulantelor sistemului nervos central poate fi asociată cu moarte subită şi alte evenimente adverse cardiovasculare grave.

Tulburări cerebrovasculare

Vezi punctul 4.3 unde sunt enumerate tulburările cerebrovasculare în care este contraindicat tratamentul cu metilfenidat. Pacienţii cu factori de risc suplimentari (antecedente de afecţiuni cardiovasculare, medicaţie concomitentă pentru creşterea tensiunii) trebuie monitorizaţi la fiecare vizită cu privire la semnele şi simptomele neurologice care pot apărea după începerea tratamentului cu metilfenidat.

Vasculita cerebrală pare să fie o reacţie idiosincrazică foarte rară care apare în urma expunerii la metilfenidat. Există puţine dovezi care să sugereze că pacienţii cu un risc mai mare pot fi identificaţi, iar declanşarea iniţială a simptomelor poate fi primul indiciu al unei probleme clinice coexistente. Diagnosticul precoce, pe baza unui grad mare de suspiciune, poate permite întreruperea imediată a metilfenidatului şi inițierea imediată a tratamentului. Aşadar, diagnosticul trebuie luat în considerare la toţi pacienţii la care se observă noi simptome neurologice compatibile cu ischemia cerebrală pe perioada tratamentului cu metilfenidat. Aceste simptome pot include cefalee severă, parestezii, astenie, paralizie şi dificultăţi de coordonare, tulburări vizuale, de vorbire, de limbaj sau de memorie.

Tratamentul cu metilfenidat nu este contraindicat în cazul pacienţilor cu paralizie cerebrală hemiplegică.

Tulburări psihice

Comorbiditatea afecţiunilor psihice în ADHD este frecvent întâlnită şi trebuie luată în considerare când se prescriu medicamente stimulante. Înainte de inițierea tratamentului cu metilfenidat, pacientul trebuie investigat în vederea decelării unor eventuale afecțiuni psihiatrice preexistente și a istoricului familial de afecțiuni psihiatrice (vezi pct. 4.2). În cazul apariţiei simptomelor psihice sau a exacerbării afecţiunilor psihice preexistente, tratamentul cu metilfenidat trebuie administrat doar dacă beneficiul depăşeşte riscurile potențiale pentru pacient.

Apariţia sau agravarea tulburărilor psihice trebuie monitorizată la fiecare ajustare a dozei, ulterior cel puţin o dată la 6 luni şi la fiecare vizită; în unele cazuri poate fi necesară întreruperea tratamentului.

Exacerbare a simptomelor psihotice sau maniacale preexistente

În cazul pacienţilor psihotici, administrarea de metilfenidat poate exacerba simptomele tulburărilor comportamentale şi ale tulburărilor de gândire.

Apariţia de noi simptome psihotice sau maniacale

Simptomele psihotice apărute în urma tratamentului (halucinaţii vizuale/tactile/auditive şi idei delirante) sau manie la pacienții fără antecedente de afecţiuni psihotice sau manie pot fi determinate de metilfenidat administrat în doze uzuale (vezi pct. 4.8). Dacă apar simptome psihotice sau maniacale, trebuie luată în considerare o posibilă relaţie de cauzalitate cu metilfenidatul şi poate fi necesară întreruperea tratamentului.

Agresivitate sau comportament ostil

Apariţia sau agravarea comportamentelor agresive sau ostile pot fi determinate de tratamentul cu stimulante. Agresivitatea a fost raportată la pacienții tratați cu metilfenidat (vezi pct. 4.8). Pacienţii trataţi cu metilfenidat trebuie monitorizaţi îndeaproape cu privire la apariţia sau agravarea comportamentelor agresive sau ostile la iniţierea tratamentului, la fiecare ajustare a dozei şi apoi cel puţin o dată la 6 luni şi la fiecare vizită. Medicii trebuie să evalueze necesitatea ajustării regimului terapeutic la pacienţii care prezintă modificări comportamentale, ţinând cont de faptul că scăderea sau creşterea dozei ar putea fi necesară. Poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului.

Tendinţe suicidare

Pacienţii care dezvoltă ideaţie suicidară sau comportament suicidar pe perioada tratamentului pentru ADHD trebuie evaluaţi imediat de către medicul curant. Trebuie acordată atenţie exacerbării afecţiunilor psihice preexistente şi posibilităţii ca tratamentul cu metilfenidat să aibă un rol determinant. Poate fi necesar tratamentul afecţiunilor psihice preexistente şi trebuie avută în vedere posibilitatea întreruperii tratamentului cu metilfenidat.

Ticuri

Metilfenidatul este asociat cu declanşarea sau exacerbarea ticurilor motorii şi verbale. De asemenea, a fost raportată agravarea sindromului Tourette (vezi pct. 4.8). Trebuie evaluate antecedentele heredocolaterale, iar evaluarea clinică a ticurilor sau a sindromului Tourette trebuie făcută înainte de administrarea metilfenidatului. Pacienţii trebuie monitorizaţi regulat şi trebuie observate apariţia sau agravarea ticurilor pe parcursul tratamentului cu metilfenidat. **Monitorizarea trebuie să aibă loc la fiecare ajustare a dozei şi apoi cel puţin o dată la 6 luni sau la fiecare vizită.**

Anxietate, agitaţie sau stare de tensiune

Anxietatea, agitația sau starea de tensiune au fost raportate la pacienții tratați cu metilfenidat (vezi pct. 4.8). Metilfenidatul este, de asemenea, asociat cu agravarea stărilor preexistente de anxietate, agitaţie sau tensiune. Anxietatea a dus la întreruperea administrării metilfenidatului la unii pacienți. Evaluarea clinică a anxietăţii, a agitaţiei sau a stării de tensiune trebuie să preceadă administrarea de metilfenidat şi pacienţii trebuie să fie **monitorizaţi regulat pentru urmărirea apariţiei sau a agravării acestor simptome pe perioada tratamentului, la fiecare ajustare a dozei şi apoi cel puţin o dată la 6 luni sau la fiecare vizită.**

Forme ale tulburării bipolare

O atenţie deosebită trebuie acordată utilizării metilfenidatului în tratamentul ADHD la pacienţii cu tulburări bipolare comorbide (inclusiv în tulburarea bipolară tip I netratată sau alte forme ale tulburării bipolare), din cauza riscului apariţiei unui episod mixt/maniacal la aceşti pacienţi. Înainte de începerea tratamentului cu metilfenidat, pacienţii cu simptome depresive comorbide trebuie evaluaţi corespunzător pentru a determina dacă există riscul apariţiei tulburării bipolare; evaluările trebuie să includă o anamneză psihiatrică detaliată, inclusiv antecedente heredocolaterale de suicid, tulburare bipolară şi depresie. **O monitorizare continuă adecvată este esenţială în cazul acestor pacienţi**

(vezi mai sus „Tulburări psihice“ şi pct. 4.2). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor la fiecare ajustare a dozei, apoi, cel puţin o dată la 6 luni şi la fiecare vizită.

Creştere staturo-ponderală

În cazul folosirii metilfenidatului pe termen lung la copii, au fost raportate o reducere relativă a creşterii în greutate şi o întârziere a creşterii. În cazul folosirii metilfenidatului la adulți, a fost raportată o scădere ponderală (vezi pct 4.8).

Efectele metilfenidatului asupra înălţimii şi greutăţii finale nu se cunosc în prezent şi sunt încă în studiu.

Creşterea staturo-ponderală trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului cu metilfenidat: înălţimea, greutatea şi apetitul alimentar trebuie înregistrate cel puţin o dată la 6 luni şi trebuie să se regăsească într-un grafic de creştere. Ar putea fi necesară întreruperea tratamentului în cazul pacienţilor care nu cresc sau care nu câştigă corespunzător în înălţime sau în greutate. La adulți, greutatea trebuie monitorizată periodic.

Convulsii

Metilfenidatul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii epileptici. Metilfenidatul poate coborî pragul convulsivant la pacienţii cu antecedente convulsive, la pacienţii cu antecedente de anomalii ale traseului EEG în absenţa convulsiilor şi, rar, la pacienţii fără antecedente de convulsii şi anomalii ale traseului EEG. Dacă frecvenţa convulsiilor creşte sau dacă se declanşează convulsii noi, tratamentul cu metilfenidat trebuie întrerupt.

Priapism

Au fost raportate erecții prelungite și dureroase în asociere cu utilizarea medicamentelor care conțin metilfenidat, în special în asociere cu o modificare a schemei de tratament cu metilfenidat. Pacienții care manifestă erecții anormal de persistente, sau frecvente și dureroase, trebuie să solicite imediat asistență medicală.

Utilizarea cu medicamente serotoninergice

Sindromul serotoninic a fost raportat după administrarea concomitentă de metilfenidat cu medicamente serotoninergice. Dacă se justifică utilizarea concomitentă a metilfenidat cu un medicament serotoninergic, este importantă recunoașterea promptă a simptomelor de sindrom serotoninergic. Aceste simptome pot include modificări ale stării psihice (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate neurovegetativă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială variabilă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie, incapacitate de coordonare, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu, greață, vărsături diaree). Metilfenidatul trebuie întrerupt cât mai curând posibil dacă se suspectează sindromul serotoninergic.

Dependenţă, folosire inadecvată și abatere de la tratament

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie cu privire la riscurile ce pot apărea în urma abaterilor de la tratament, a folosirii inadecvate şi a dependenţei de metilfenidat.

Metilfenidatul trebuie folosit cu atenţie în cazul pacienţilor cu dependenţă cunoscută de medicamente sau de alcool, din cauza potenţialului de dependenţă, folosirii inadecvate sau abaterii de la tratament.

Dependenţa cronică de metilfenidat poate duce la toleranţă marcată şi dependenţă psihologică cu grade variate de comportamente anormale. Se pot produce episoade psihotice manifeste, mai ales ca răspuns la dependenţa parenterală.

Vârsta pacienţilor, prezenţa factorilor de risc pentru tulburările apărute din cauza dependenţei de substanţe (cum sunt tulburarea opoziţional-sfidătoare comorbidă sau tulburarea comportamentală şi tulburarea bipolară), dependenţa de substanţe în antecedente sau prezent, toate acestea trebuie luate în considerare când se stabileşte un tratament pentru ADHD. Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor instabili emoţional, precum cei cu antecedente de dependenţă de medicamente sau de alcool, deoarece aceşti pacienţi pot să-şi crească doza din proprie iniţiativă.

Pentru pacienţii dependenţi de substanţe care prezintă un risc ridicat, este posibil ca metilfenidatul sau alte stimulante să nu fie potrivite şi în acest caz trebuie avut în vedere tratamentul cu medicamente nestimulante.

Întreruperea tratamentului

Este necesară o supraveghere atentă când se întrerupe administrarea medicamentului, deoarece aceasta poate scoate la iveală o depresie sau o supraactivitate cronică. La unii pacienţi este necesară monitorizarea pe termen lung.

Este necesară o supraveghere atentă atunci când se întrerupe folosirea abuzivă a medicamentului, deoarece poate apărea o depresie severă.

Fatigabilitate

Metilfenidatul nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul stărilor normale de fatigabilitate.

Excipienţii Concerta:

Acest medicament conţine lactoză: pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg), și este practic fără sodiu.

Alegerea formulării de metilfenidat

Alegerea formulării medicamentului care conţine metilfenidat trebuie să fie făcută de medicul curant pentru fiecare pacient în parte şi în funcţie de durata dorită a efectului.

Depistare a drogurilor

Acest medicament conţine metilfenidat, care poate induce rezultate fals pozitive la testele de laborator pentru amfetamine, mai ales în cazul screening-ului prin metode imunologice. Sportivii trebuie să fie conștienți de faptul că acest medicament poate provoca o reacție pozitivă la testele „antidoping”.

Insuficienţă renală sau hepatică

Nu există experienţă privind utilizarea metilfenidatului la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică.

Efecte hematologice

Siguranţa tratamentului pe termen lung cu metilfenidat nu este pe deplin cunoscută. În cazul apariţiei leucopeniei, trombocitopeniei, anemiei sau a altor modificări, inclusiv a celor care indică afecţiuni hepatice sau renale grave, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Potenţial de producere a obstrucţiei gastro-intestinale

Deoarece comprimatul de Concerta nu se deformează şi nu îşi modifică forma în tractul gastro-intestinal (GI), în mod normal nu trebuie administrat pacienţilor cu afecţiuni preexistente severe de îngustare GI (patologică sau iatrogenă) sau în cazul pacienţilor cu disfagie sau probleme semnificative de ingerare a comprimatelor. Au fost raportate cazuri rare de simptome obstructive în cazul pacienţilor cu stricturi cunoscute în asociere cu ingestia medicamentelor cu formulări nedeformabile cu eliberare prelungită.

Deoarece comprimatul de Concerta este dintre cele cu eliberare prelungită, acesta trebuie administrat doar pacienţilor care pot să înghită comprimatul întreg. Pacienţii trebuie informaţi despre faptul că, Concerta trebuie înghiţit întreg, cu ajutorul lichidelor. Comprimatele nu trebuie mestecate, rupte sau sfărâmate. Medicamentul este conţinut într-o peliculă neabsorbabilă concepută special pentru a elibera substanţa activă într-un ritm controlat. Învelişul comprimatului este eliminat din corp, pacienţii nu trebuie să se îngrijoreze dacă se întâmplă să observe în scaun ceva asemănător unui comprimat.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni farmacocinetice

Nu se cunoaşte modul în care metilfenidatul poate afecta concentraţiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent. Prin urmare, se recomandă precauţie în cazul asocierii metilfenidatului cu alte medicamente, mai ales cu cele cu indice terapeutic îngust.

Metilfenidatul nu este metabolizat de citocromul P450 într-o măsură relevantă clinic. Nu se aşteaptă ca inductorii sau inhibitorii citocromului P450 să aibă un impact relevant asupra farmacocineticii metilfenidatului. Pe de altă parte, enantiomerii d- şi l- ai metilfenidatului nu inhibă în mod relevant izoenzimele 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A ale citocromului P450.

Cu toate acestea, există raportări care indică faptul că metilfenidatul poate inhiba metabolizarea anticoagulantelor cumarinice, a anticonvulsivantelor (de exemplu fenobarbital, fenitoină, primidonă) şi a unor antidepresive (triciclice şi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei). La iniţierea sau oprirea tratamentului cu metilfenidat, poate fi necesară ajustarea dozei pentru medicamentele deja administrate şi determinarea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor (sau a timpului de coagulare pentru anticoagulantele cumarinice).

Interacţiuni farmacodinamice

Medicamente antihipertensive

Metilfenidatul poate scădea eficacitatea medicamentelor folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Utilizare împreună cu medicamente care cresc tensiunea arterială

Se recomandă administrarea cu precauţie a metilfenidatului împreună cu alte medicamente care au, de asemenea, potenţial de creştere a tensiunii arteriale (vezi şi paragrafele despre afecţiunile cardiovasculare şi cerebrovasculare de la pct. 4.4).

Din cauza posibilităţii producerii unei crize hipertensive, metilfenidatul este contraindicat la pacienţii în tratament (în prezent sau în cele 2 săptămâni anterioare) cu inhibitori MAO neselectivi, ireversibili (vezi pct. 4.3).

Utilizare împreună cu alcoolul etilic

Alcoolul etilic poate exacerba reacţiile adverse manifestate la nivelul sistemului nervos central ale medicamentelor psihostimulante, inclusiv ale metilfenidatului. Datele in vitro sugerează că concentraţiile de alcool mai mari de 10% cresc eliberarea cumulativă de MPH din comprimatele Concerta. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări asupra expunerii la MPH după

ingestia orală de Concerta în asociere cu alcool Prin urmare, se recomandă ca pacienţii să evite consumul de alcool etilic în timpul tratamentului.

Utilizarea cu medicamente serotoninergice

S-au raportat cazuri de sindrom serotoninergic după administrarea concomitentă de metilfenidat cu medicamente serotoninergice. Dacă se justifică administrarea concomitentă de metilfenidat cu un medicament serotoninergic, este importantă recunoașterea promptă a simptomelor de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4). Metilfenidatul trebuie întrerupt cât mai curând posibil dacă se suspectează sindromul serotoninergic.

Utilizare împreună cu anestezice halogenate

Există riscul creşterii bruşte a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace în timpul intervenţiei chirurgicale. Dacă intervenţia este planificată, tratamentul cu metilfenidat nu trebuie administrat în ziua intervenţiei.

Utilizare împreună cu agonişti alfa$_2$-adrenergici cu acţiune centrală (de exemplu clonidina)

Reacții adverse grave, inclusiv moarte subită, au fost raportate în cazul utilizării concomitente de metilfenidat și clonidină. Nu a fost evaluată sistematic siguranţa pe termen lung a utilizării metilfenidatului în asociere cu clonidina sau cu alţi agonişti alfa$_2$-adrenergici cu acţiune centrală.

Utilizare cu medicamente dopaminergice

Se recomandă precauţie în cazul administrării metilfenidatului împreună cu medicamente dopaminergice, inclusiv antipsihotice. Deoarece acţiunea predominantă a metilfenidatului este aceea de creştere a valorilor dopaminei extracelulare, metilfenidatul poate fi asociat cu interacţiuni farmacodinamice atunci când este administrat concomitent cu agonişti dopaminergici direcţi şi indirecţi (inclusiv antidepresivele triciclice şi DOPA) sau cu antagonişti dopaminergici, inclusiv antipsihotice.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Date provenite dintr-un studiu cohortă efectuat la un total de aproximativ 3400 sarcini expuse în primul trimestru nu sugerează un risc crescut de apariție a defectelor congenitale generale. A existat o mică creștere a apariției malformațiilor cardiace (risc relativ cumulat, 1,3; IÎ 95%, 1,0 – 1,6) corespunzând a 3 sugari suplimentari născuți cu malformații cardiace congenitale la fiecare 1000 femei cărora li se administrează metilfenidat în timpul primului trimestru de sarcină, comparativ cu sarcinile neexpuse.

Au fost semnalate, în cadrul raportărilor spontane, cazuri de toxicitate cardiorespiratorie neonatală, în special tahicardie fetală şi detresă respiratorie.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere la doze toxice materne (vezi pct. 5.3).

Nu se recomandă utilizarea metilfenidatului în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care se decide că amânarea tratamentului poate reprezenta un risc mai mare pentru sarcină.

Alăptarea

Metilfenidatul se excretă în laptele uman. Pe baza unor raportări privind depistarea metilfenidatului în mostre de lapte matern de la cinci mame, concentrațiile de metilfenidat în laptele uman au determinat

la sugar doze de 0,16% până la 0,7% din doza administrată la mamă și ajustată cu greutatea coporală și un raport dintre laptele matern și plasma maternă care variază între 1,1 și 2,7.

A fost raportat un caz cu un sugar care a avut o scădere nespecifică în greutate pe perioada expunerii, dar şi-a revenit şi a început să ia în greutate după ce mama a întrerupt tratamentul cu metilfenidat. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu metilfenidat având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date la om privind efectul metilfenidatului asupra fertilităţii. Nu s-au observat efecte relevante în studiile non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Metilfenidatul poate provoca ameţeală, somnolenţă şi tulburări vizuale, inclusiv dificultăţi de acomodare, diplopie şi vedere înceţoşată. Acesta poate avea o influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie avertizaţi în legătură cu aceste efecte posibile şi trebuie să li se recomande ca în cazul în care sunt afectaţi să evite activităţile potenţial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor.

4.8 Reacţii adverse

Tabelul de mai jos prezintă toate reacţiile adverse observate în cursul studiilor clinice la copii, adolescenţi şi adulţi, raportările spontane după punerea pe piaţă a Concerta şi acelea care au fost raportate cu alte formulări de clorhidrat de metilfenidat. Dacă frecvenţele de apariţie ale reacţiilor adverse la Concerta şi la formulări ale clorhidrat de metilfenidat au fost diferite, s-a utilizat frecvenţa cea mai mare din ambele baze de date.

Estimarea frecvenţei:
foarte frecvente (≥ 1/10)
frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)
mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)
rare (≥ 1/10.000 şi <1/1000)
foarte rare (<1/10.000)
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**					
	Frecvenţă					
	Foarte frecvente	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Infecţii şi infestări		Nazofaringită, infecţii ale tractului respirator superior[#], sinuzită[#]				
Tulburări hematologice şi limfatice					Anemie[†], leucopenie[†], trombocito penie, purpură trombocito-penică	Pancitopenie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Reacţii adverse					
	Frecvenţă					
	Foarte frecvente	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacţii de hipersensibi litate, precum edem angioneurotic, reacţii anafilactice, tumefacţii auriculare, afecţiuni buloase, afecţiuni exfoliative, urticarie, prurit, erupţii cutanate tranzitorii şi erupţii			
Tulburări metabolice şi de nutriţie*		Anorexie, scăderea apetitului alimentar† reducerea moderată a creşterii în înălţime şi în greutate, în cazul administrării prelungite la copii*				
Tulburări psihice*	Insomnie, nervozi tate	Labilitate afectivă, agresivitate*, stare de agitaţie*, anxietate*†, depresie*#, iritabilitate, comporta-ment anormal, schimbări bruşte ale dispoziţiei, ticuri*, insomnie iniţială#, stare depresivă#, scăderea libidoului#, tensiune#, bruxism#, atac de panică#	Tulburări psihotice*, halucinaţii auditive, vizuale şi tactile*, furie, ideaţie suicidară*, modificări ale dispoziţiei, nelinişte†, tristeţe copleşitoare, agravarea ticurilor preexistente în cadrul sindromului Tourette*, logoree, hipervigilenţă, tulburări ale somnului	Manie*†, dezorien-tare, tulburări ale libidoului, stări confuzio-nale†	Tentative de suicid (inclusiv suicid reuşit)* †, stare depresivă trecătoare*, gândire anormală, apatie†, comportame nt compulsiv, hipercon-centrare	Idei delirante*†, tulburări de gândire* dependenţă. Au fost descrise cazuri de abuz şi dependenţă, mai ales în cazul formulărilor cu eliberare imediată.
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală, diskinezie, hiperactivi-tate	Sedare, tremor† , letagie#		Convulsii, mişcări coreo-atetozice, deficit	Tulburări cerebro vasculare*† (inclusiv vasculită, hemoragii

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Reacţii adverse					
	Frecvenţă					
	Foarte frecvente	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
		psihomotorie, somnolenţă parestezii#, cefalee de tip tensional#			neurologic ischemic reversibil, Sindrom neuroleptic malign (SNM; raportările au fost slab documentate şi în majoritatea cazurilor, pacienţii erau trataţi şi cu alte medicamen te, astfel că rolul metilfenida tului este neclar).	cerebrale, accidente cerebrovasculare, arterită cerebrală, ocluzie cerebrală), convulsie de tip grand mal*, migrenă†, disfemie
Tulburări oculare		Tulburări de acomodare#	Vedere înceţoşată†, ochi uscat#	Dificultăţi de acomodare vizuală, tulburări vizuale, diplopie		Midriază
Tulburări acustice şi vestibulare		Vertij#				
Tulburări cardiace *		Aritmie, tahicardie, palpitaţii	Durere toracică	Angină pectorală	Stop cardiac, infarct miocardic	Tahicardie supraventriculară, bradicardie, extrasistole ventriculare, extrasistole†
Tulburări vasculare *		Hipertensiune arterială	Bufeuri#		Arterită şi/sau ocluzie cerebrală, tegumente reci la nivelul extremităţilo r†, fenomenul Raynaud	
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Tuse, durere orofaringiană	Dispnee†			Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale		Durere în abdomenul superior, diaree, greaţă†,	Constipaţie†			

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Reacţii adverse					
	Frecvenţă					
	Foarte frecvente	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvenţă necunoscută**
		disconfort abdominal vărsături, xerostomie†, dispepsie#				
Tulburări hepatobiliare		Alanin aminotransferaza crescută#	Enzime hepatice crescute		Funcţie hepatică anormală, inclusiv insuficienţă hepatică acută şi comă hepatică, fosfataza alcalină plasmatică crescută, bilirubina plasmatică crescută†	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Alopecie, prurit, erupţie cutanată tranzitorie, urticarie, hiperhidroză†,	Edem angioneurotic, afecţiuni buloase, afecţiuni exfoliative	Erupţii cutanate maculare, eritem	Eritem polimorf, dermatită exfoliativă, erupţie staționară medicamentoasă	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Artralgie, rigiditate musculară#, spasme musculare#	Mialgie†, spasme musculare		Crampe musculare	Trismus^
Tulburări renale şi ale căilor urinare			Hematurie, polakiurie			Incontinență
Tulburări ale aparatului genital şi sânului		Disfuncţie erectilă#		Ginecomastie		Priapism*, erecție puternică*, erecție prelungită*
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Febră, retard de creştere pe perioada utilizării prelungite la copii*, fatigabilitate†, iritabilitate#, senzaţie de nervozitate#, astenie#, sete#	Durere toracică		Moarte cardiacă subită*	Disconfort toracic†, hiperpirexie
Investigaţii diagnostice		Modificări ale tensiunii arteriale şi ale pulsului (de obicei o	Murmur cardiac*		Scăderea numărului trombocite-	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Reacţii adverse					
	Frecvenţă					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
		creştere)*, pierdere în greutate*			lor, număr de leucocite anormal	

* Vezi pct. 4.4
[#] Frecvenţă rezultată din studiile clinice la adulţi şi nu din studiile clinice la copii şi adolescenţi; poate fi relevantă şi pentru copii şi adolescenţi.
[†] Reacţii adverse observate în studiile clinice la adulți care au fost raportate cu o frecvenţă mai mare decât la copii și adolescenți.
^Pe baza frecvenței calculate în studiile ADHD la adulți (nu au fost raportate cazuri în studiile pediatrice).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În tratamentul pacienţilor pentru supradozaj, trebuie luată în considerare eliberarea întârziată a metilfenidatului din formulările cu durată de acţiune prelungită.

Semne şi simptome

Supradozajul acut, datorat în principal suprastimulării sistemului nervos central şi a celui simpatic se poate manifesta prin: vărsături, agitaţie, tremor, hiperreflexie, spasme musculare, convulsii (care pot fi urmate de comă), euforie, confuzie, halucinaţii, delir, transpiraţii, hiperemie facială, cefalee, hiperpirexie, tahicardie, palpitaţii, aritmii cardiace, hipertensiune arterială, midriază şi uscarea mucoaselor.

Tratament

Nu există un antidot specific în cazul supradozajului cu metilfenidat.

Tratamentul constă în instituirea măsurilor adecvate de susţinere.

Pacientul trebuie protejat împotriva vătămărilor auto-induse şi împotriva stimulilor externi care ar putea agrava suprastimularea preexistentă. Nu a fost stabilită eficacitatea cărbunelui activat.

Trebuie instituită terapia intensivă pentru menţinerea schimburilor adecvate circulatorii şi respiratorii; pot fi necesare proceduri externe de răcire în caz de hiperpirexie.

Nu a fost stabilită eficacitatea dializei peritoneale sau a hemodializei extracorporeale în caz de supradozaj cu metilfenidat.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: simpatomimetice cu acţiune centrală, codul ATC: N06BA04.

Mecanism de acţiune

Clorhidratul de metilfenidat este un stimulant slab al sistemului nervos central (SNC). Modul de acţiune terapeutică în tulburarea hiperkinetică însoţită de deficit de atenţie (Attention Deficit Hyperactivity Disorder-ADHD) nu este cunoscut. Se crede că metilfenidatul blochează recaptarea noradrenalinei şi dopaminei în neuronii presinaptici şi creşte eliberarea acestor monoamine în spaţiul extraneuronal. Metilfenidatul este un amestec racemic compus din izomerii d- şi l-. Izomerul d- este mai activ farmacologic decât izomerul l.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Copii
În studiile clinice pivot, Concerta a fost evaluat la 321 pacienţi pediatrici deja stabilizaţi cu medicamente cu eliberare imediată (EI) de metilfenidat şi la 95 de pacienţi pediatrici netrataţi anterior cu medicamente cu EI de metilfenidat.

Studiile clinice la pacienți pediatrici au evidenţiat că efectele Concerta s-au menţinut până la 12 ore după administrarea dozei când medicamentul s-a administrat dimineaţa, o dată pe zi.

Adulți
Eficacitatea pe termen scurt a fost demonstrată pentru Concerta pentru un interval de doze de 18 până la 72 mg/zi. O mie cinci sute douăzeci și trei (1523) de adulți cu ADHD cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani au fost evaluați în cadrul a cinci studii dublu-orb, controlate cu placebo, cu o durată de 5 până la 13 săptămâni. Concerta a fost evaluat în cadrul a 2 studii cu doză fixă și în 3 studii cu doză flexibilă, utilizându-se teste având la bază DSM-IV pentru evaluarea severității simptomelor ADHD la adulți. În două studii cu doză fixă, Scala de evaluare ADHD pentru adulți Conners (CAARS) a evidențiat că scorurile totale ale simptomatologiei ADHD a scăzut, indicând o ameliorare a severității simptomelor ADHD, de la momentul inițial la punctul final dublu-orb. Într-un studiu cu doză fixă, toate dozele de Concerta au dovedit un control clinic semnificativ mai mare al simptomelor ($p<0,05$ pentru toate nivelurile de doză), în comparație cu placebo, cuantificat prin scăderea scorului total CAARS. În cel de-al doilea studiu cu doză fixă, Concerta 72 mg/zi, dar nu și Concerta 54 mg/zi, s-a dovedit a fi semnificativ statistic față de placebo în reducerea scorului total CAARS al simptomatologiei ADHD de la momentul inițial la punctul final dublu-orb în rândul pacienților adulți cu ADHD (p cu valoarea 0,0024).

În două studii cu doze flexibile, modificările medii față de valoarea inițială ale scorului total pe Scala de evaluare de către investigator a simptomelor ADHD la adulți (AISRS) la punctul final au fost semnificative statistic ($p=0,012$; $p<0,001$) pentru tratamentul doza finală de Concerta față de placebo (-16,9 pentru Concerta *vs* -12,0 pentru placebo; -10,9 pentru Concerta vs -6,8 placebo). În al treilea studiu cu doze flexibile, Concerta a arătat un control clinic semnificativ mai mare al simptomatologiei ($p<0,0001$) în comparație cu placebo, măsurat prin scăderea scorului total CAARS.Modificarea medie LS de la momentul inițial la vizita finală (Săptămâna 8) a scorurilor totale de simptome ADHD ale CAARS-O:SV a fost -10,9 în grupul Concerta și -6,9 în grupul placebo (pe baza populației ITT).

În Studiul 2 cu doze flexibile, amploarea îmbunătățirii scorurilor totale AISRS a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în grupul Concerta decât în grupul placebo ($p=0,0037$). Diferența medie LS (95% CI) față de placebo a fost -5,3 (-8,9, -1,7). În Studiul 3 cu doze flexibile, amploarea îmbunătățirii scorurilor CAARS-O:SV a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în grupul Concerta decât în grupul placebo ($p=0,0063$). Diferența medie LS (95% CI) față de placebo a fost -3,9 (-6,6, -1,1).

Adulții tratați cu Concerta în patru studii pe termen lung, de tip open-label, pe o perioadă de 6 până la 12 luni, au demonstrat o îmbunătățire a tuturor obiectivelor de eficacitate evaluate, indicând efecte stabile în timp asupra reducerii simptomatologie ADHD. Într-un studiu de tip open-label efectuat în cadrul unei comunități, tratamentul cu Concerta timp de până la 9 luni a arătat o îmbunătățire față de

valorile inițiale în evaluarea medie globală a scorurilor de eficacitate atât de către pacient, cât și de către investigator. Un al doilea studiu, în care adulții cu ADHD au primit Concerta timp de până la 1 an, cu o doză medie finală de 67,4 mg/zi, a arătat îmbunătățiri semnificative clinic față de valoarea inițială a scorurilor totale AISRS, cu o modificare medie de -18,7 la vizita finală. Un al treilea studiu pe termen lung de 48 de săptămâni, în care adulții cu ADHD au primit Concerta cu o doză finală medie de 46,6 mg/zi, a arătat o modificare față de valoarea inițială a scorului total mediu CAARS al simptomatologiei ADHD, evaluat conform DSM-IV, cu -17,2 la punctul final. În al patrulea studiu, Concerta a fost evaluat într-un studiu de tip open-label timp de 52 de săptămâni la pacienți care au finalizat anterior un studiu controlat cu placebo pe termen scurt și o extensie de tip open-label pe termen scurt. Adulții cu ADHD au primit Concerta, cu o doză medie finală de 53,8 mg/zi, și au prezentat efecte stabile în timp asupra reducerii simptomatologiei ADHD. Scorul CAARS evaluat de către investigator s-a îmbunătățit pe parcursul fazei open-label și a fost mai mic la punctul final (scădere medie cu 1,9 față de valoarea inițială).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Metilfenidatul este absorbit rapid. După administrarea orală de Concerta la adulţi, învelişul exterior al medicamentului se dizolvă, furnizând o concentraţie maximă de substanţă activă la aproximativ 1-2 ore. Metilfenidatul conţinut în cele două straturi interne de medicament este eliberat treptat în cursul următoarelor ore. Concentraţiile plasmatice maxime se ating după aproximativ 6-8 ore, după care concentraţiile plasmatice de metilfenidat scad treptat. Concerta administrat o dată pe zi reduce la minimum fluctuaţiile între concentraţiile plasmatice maxime şi minime asociate metilfenidatului cu eliberare imediată administrat de trei ori pe zi. Gradul de absorbţie al medicamentului Concerta administrată o dată pe zi este, în general, comparabil cu cel al medicamentelor convenţionale cu eliberare imediată.

După administrarea Concerta 18 mg o dată pe zi la 36 de adulţi, parametrii medii farmacocinetici au fost: C_{max} 3,7 ± 1,0 ng/ml, T_{max} 6,8 ± 1,8 ore, ASC_{inf} 41,8 ± 13,9 ng•oră/ml şi $t_{½}$ 3,5 ± 0,4 ore.

Nu s-au observat diferenţe în farmacocinetica medicamentului Concerta după administrarea în doză unică şi repetată, indicând absenţa unei acumulări semnificative a medicamentului. ASC şi $t_{½}$ după administrarea repetată o dată pe zi sunt similare cu cele obţinute după prima doză de Concerta 18 mg.

După administrarea de Concerta în doze unice de 18 - 72 mg/zi la adulţi, C_{max} şi ASC_{inf} ale metilfenidatului au fost proporţionale cu doza.

Distribuţie

După administrare orală, concentraţiile plasmatice ale metilfenidatului la adulţi scad biexponenţial. După administrarea orală de Concerta timpul de înjumătăţire plasmatică al metilfenidatului la adulţi a fost de aproximativ 3,5 ore. Procentul de legare al metilfenidatului şi metaboliţilor săi de proteinele plasmatice este de aproximativ 15%. Volumul aparent de distribuţie al metilfenidatului este de aproximativ 13 litri/kg.

Metabolizare

La oameni, metilfenidatul este metabolizat în principal prin deesterificare la acid acetic alfa-fenil-piperidinic (AFP, atinge concentraţii de aproximativ 50 de ori faţă de concentraţia substanţei netransformate) care are o activitate farmacologică redusă sau absentă. La adulţi, metabolizarea Concerta administrat în doză unică zilnică, evaluată după metabolizarea la AFP, este similară cu cea a metilfenidatului administrat de trei ori pe zi. Metabolizarea dozelor unice zilnice de Concerta, administrate o dată pe zi şi repetat, este similară.

Eliminare

După administrare de Concerta la adulţi, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al metilfenidatului a fost de aproximativ 3,5 ore. După administrare orală, aproximativ 90% din doză se excretă în urină şi 1-3% în materiile fecale, ca metaboliţi, în decurs de 48 până la 96 ore. Cantităţi mici de metilfenidat netransformat se regăsesc în urină (mai puţin de 1%). Principalul metabolit urinar este acidul acetic alfa-fenil-piperidinic (60-90%).

La om, după administrarea orală de metilfenidat marcat radioactiv, aproximativ 90% din acesta este regăsit în urină. Principalul metabolit urinar este AFP, răspunzător de aproximativ 80% din doză.

Efecte ale alimentelor

La pacienţi nu au existat diferenţe în parametrii farmacocinetici sau farmacodinamici ai Concerta când acesta a fost administrat după un mic dejun bogat în grăsimi sau pe stomacul gol.

Grupe speciale de pacienţi

Sex

La adulţi sănătoşi, valorile medii ajustate în funcţie de doză ASC_{inf} pentru Concerta au fost de 36,7 ng•oră/ml la bărbaţi şi 37,1 ng•oră/ml la femei, fără diferenţe notabile între cele două grupuri.

Rasă

La adulţi sănătoşi care utilizează Concerta, ASC_{inf} ajustată în funcţie de doză a fost constantă în grupurile etnice; cu toate acestea, mărimea eşantionului poate să fi fost insuficientă pentru a detecta variaţii etnice în farmacocinetică.

Vârstă

Farmacocinetica Concerta nu a fost studiată la copii cu vârsta sub 6 ani. La copii cu vârsta între 7-12 ani, parametrii farmacocinetici ai Concerta după 18, 36 şi 54 mg au fost (valori medii ± DS): C_{max} 6,0 ± 1,3, respectiv, 11,3 ± 2,6 şi 15,0 ± 3,8 ng/ml, T_{max} 9,4 ± 0,02, respectiv 8,1 ± 1,1, 9,1 ± 2,5 h, şi $ASC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8, respectiv 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 ng•oră/ml.

Insuficienţă renală

Nu există experienţă privind utilizarea Concerta la pacienţii cu insuficienţă renală. După administrarea orală de metilfenidat marcat radioactiv la om, metilfenidatul a fost metabolizat în proporţie mare şi aproximativ 80% din cantitatea radioactivă a fost excretată în urină sub formă de AFP. Deoarece clearance-ul renal nu este o cale importantă de eliminare pentru metilfenidat, este de aşteptat ca insuficienţa renală să aibă un efect slab asupra farmacocineticii Concerta.

Insuficienţă hepatică

Nu există experienţă privind utilizarea Concerta la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Carcinogenitate

În studiile de carcinogenitate la şoarece şi şobolan, extinse pe toată durata de viaţă, s-a înregistrat un număr crescut de tumori hepatice maligne numai la şoarecii masculi. Nu se cunoaşte importanţa pentru om a acestor descoperiri.

Metilfenidatul nu a afectat performanţele reproductive sau fertilitatea la doze multiple mici ai dozei clinice.

Dezvoltare embrionară/fetală în cursul sarcinii

Metilfenidatul nu este considerat a fi teratogen la şobolai şi iepure. S-au observat toxicitate fetală (adică pierderea totală a puilor abia fătaţi) şi toxicitate maternă la doze toxice pentru mamă.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Butilhidroxitoluen (E 321)
Acetat de celuloză
Hipromeloză (E 464)
Acid fosforic concentrat
Poloxamer 188
Polietilenoxid 200K și 7000K
Povidonă K29-32
Clorură de sodiu
Acid stearic
Acid succinic
Oxid negru de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172

Film colorat

Oxid galben de fer (E 172)
Hipromeloză (E 464)
Lactoză monohidrat
Acid stearic
Dioxid de titan (E 171)
Triacetină

Film transparent

Ceară Carnauba
Hipromeloză (E 464)
Macrogol 400

Cerneală de imprimare

Oxid negru de fer (E 172)
Hipromeloză (E 464)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de umezeală. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă şi cu o pungă sau două pungi cu desicant silicagel incluse.

28 sau 30 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Janssen-Cilag International NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

5339/2013/01-02
5340/2013/01-02
5341/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Autorizare – Iunie 2008
Reautorizare – Ianuarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024