CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concerta, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 18 mg chlorowodorku metylofenidatu.

Substancje pomocnicze: zawiera 6,49 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.
Żółta tabletka o kształcie kapsułki z wydrukowanym po jednej stronie napisem w kolorze czarnym „alza 18".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD).

Produkt Concerta jest wskazany 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 kryteriami DSM-IV lub wytycznymi ICD-10 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 farmakoterapii. Ma on na celu stabilizowanie dzieci z zespołem zaburzenia zachowania, który charakteryzować się może następującymi objawami: przewlekłą niemożnością skupiania uwagi na dłuższy czas, niestabilnością emocjonalną, impulsywnością, umiarkowaną do ciężkiej nadaktywnością, niewielkimi objawami neurologicznymi oraz nieprawidłowym zapisem EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie.

Leczenie produktem Concerta nie jest wskazane u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzja o zastosowaniu leku musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.

Podstawowe znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja psychospołeczna. Kiedy te środki naprawcze okażą się nieskuteczne, decyzję o zastosowaniu środków 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 leku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt Concerta należy połykać w całości i popić niewielką ilością płynu. Produktu nie wolno żuć, dzielić czy kruszyć (patrz punkt 4.4).

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

Produkt Concerta podawany jest raz na dobę, rano.

Badanie przed rozpoczęciem leczenia
Przed przepisaniem leku należy koniecznie przeprowadzić wyjściową 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 przypadków 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;

- Rozwinięcie się *de novo* lub pogorszenie 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, niewłaściwie używają metylofenidat lub nadużywają go.

Dostosowywanie dawki
Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki na początku leczenia produktem 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 zwiększona o 18 mg. Ogólnym zaleceniem jest dostosowywanie dawki w około tygodniowych odstępach.

Maksymalna dawka dobowa produktu Concerta wynosi 54 mg

Pacjenci nie stosujący wcześniej metylofenidatu:
Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu Concerta u tych pacjentów jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Stosowanie produktu Concerta może nie być wskazane u wszystkich dzieci z zespołem ADHD. W przypadku pacjentów wcześniej nie stosujących metylofenidatu mniejsza dawka tego leku w produktach o krótkim działaniu może okazać się wystarczająco skuteczna.

Stopniowe i ostrożne zwiększanie dawki prowadzone przez lekarza jest zalecane w celu uniknięcia niepotrzebnego stosowania zbyt dużych dawek metylofenidatu. Zalecana dawka początkowa produktu Concerta dla pacjentów dotychczas nie przyjmujących metylofenidatu oraz dla pacjentów przyjmujących inne niż metylofenidat preparaty pobudzające wynosi 18 mg raz na dobę.

Pacjenci obecnie przyjmujący metylofenidat
Zalecana dawka początkowa produktu 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 Concerta u pacjentów przyjmujących wcześniej inne produkty zawierające metylofenidat

Poprzednio stosowane dobowe dawki metylofenidatu	Zalecana dawka produktu 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 odpowiedniej 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 leku u poszczególnych pacjentów, podejmując próby odstawienia 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 leku.
Zmniejszenie dawki i zaprzestanie podawania produktu
Leczenie należy przerwać, jeśli nie stwierdza się złagodzenia objawów po miesiącu od odpowiedniego dostosowania dawki. Dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie w przypadku paradoksalnego nasilenia objawów lub wystąpienia innych poważnych działań niepożądanych.

Dorośli
Metylofenidat nie jest dopuszczony do stosowania u dorosłych z zespołem ADHD.
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania metylofenidatu w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na metylofenidat lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 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 przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5);

- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza;

- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej depresji, anoreksji, 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 była dobrze kontrolowana);

- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, choroba niedokrwienna serca, wrodzone zaburzenia hemodynamiczne, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych);

- Wcześniej istniejące zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, anomalie naczyniowe w tym zapalenia 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 leku 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 mieć zapewnione staranne monitorowanie zgodne z wytycznymi zawartymi w punktach 4.2 i 4.4. Należy monitorować: stan układu sercowo-naczyniowego, rozwój, apetyt, pojawienie się *de novo* lub pogorszenie wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, na które należy szczególnie uważać to m.in.: ruchowe i wokalne tiki, agresywne i wrogie zachowanie, podniecenie, niepokój, 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 leku u poszczególnych pacjentów, podejmując próby odstawienia 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 leku.

Dorośli
Metylofenidat nie jest dopuszczony do stosowania u dorosłych z zespołem ADHD.
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania metylofenidatu w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

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 oceniające obecność choroby serca i skierować na dalsze badania kardiologiczne, szczególnie jeśli początkowa ocena wskazuje na przebytą 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 częste podwyższenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego 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. Jednak nie można wykluczyć możliwości powikłań klinicznych w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych. **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 modyfikacji 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 wcześniej istniejące nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne zaburzenia serca
Odnotowano przypadki nagłej śmierci w związku ze stosowaniem środków 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, ale środki 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 poważnymi, 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 podnoszących 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 podwyższonym 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; osłabienie 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 potencjalne ryzyko dla pacjenta.

Pojawienie się lub pogarszanie 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 psychozy 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 nasilanie się agresji lub wrogich zachowań może być spowodowane leczeniem lekami stymulującymi. Pacjenci leczeni metylofenidatem powinni być monitorowani, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania agresywne lub wrogość na początku leczenia oraz po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej. Jeśli u pacjenta występują zmiany zachowania, lekarz powinien ocenić, czy nie należy dostosować sposobu leczenia.

Skłonności samobójcze
Pacjenci, u których podczas leczenia ADHD pojawią 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
Stosowanie metylofenidatu związane jest z nasileniem się istniejących stanów lękowych, pobudzenia i napięcia. 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, podczas każdorazowej zmiany 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 środkami 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 podczas każdorazowej zmiany 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.

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

Metylofenidat powinien być stosowany ostrożnie u pacientów z rozpoznanym uzależnieniem od alkoholu lub narkotyków ze względu na potencjalne nadużywanie, pozorowane stosowanie, bądź niewłaściwe stosowanie leku.

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 przebytym uzależnieniem od alkoholu bądź narkotyków, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkowanie.

W przypadku pacjentów o wysokim ryzyku uzależnienia od niektórych substancji, metylofenidat i inne środki 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 normalnych stanów zmęczenia.

Substancje pomocnicze: nietolerancja galaktozy
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę: nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami: nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

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

Badania na obecność narkotyków
Metylofenidat może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych na obecność amfetaminy, 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, anemii lub innych nieprawidłowości z włączeniem tych wskazujących na poważne zaburzenia czynności nerek i wątroby.

Możliwość wystąpienia niedrożności przewodu pokarmowego
Podczas przechodzenia przez przewód pokarmowy tabletka produktu Concerta nie deformuje się ani nie zmienia kształtu w sposób znaczący. Dlatego lek 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 Concerta powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości. Pacjenci powinni być poinformowani, że tabletka Concerta musi być połknięta w całości i popita płynem. Tabletek nie wolno żuć, dzielić, ani rozkruszać. Produkt jest umieszczony wewnątrz niewchłanialnej otoczki, zaprojektowanej w taki sposób, aby uwalniać lek z kontrolowaną szybkością. Otoczka tabletki zostaje wydalana z organizmu. Pacjenci nie powinni się niepokoić, jeżeli sporadycznie zauważą w kale przedmiot przypominający tabletkę.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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, d- i l- enancjomery 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 antykoagulantów (pochodnych kumaryny), leków przeciwdrgawkowych (np.: fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwytu 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 obniżać 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 na temat zaburzeń naczyniowo-sercowych i 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 i nieodwracalnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3)

Stosowanie z alkoholem
Alkohol może nasilać niepożądane działania na ośrodkowy układ nerwowy leków psychoaktywnych, w tym metylofenidatu. Dlatego zaleca się pacjentom powstrzymywanie się od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

Stosowanie z anestetykami halogenowymi
Istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w trakcie operacji. W przypadku planowej operacji, należy odstawić metylofenidat w dniu zabiegu.

Stosowanie z ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 (np. klonidyna)
Zgłaszano poważne działania niepożądane, łącznie z nagłym zgonem, podczas jednoczesnego stosowania klonidyny. Bezpieczeństwo 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, lek ten może być związany z interakcjami farmakodynamicznymi podczas jednoczesnego podawania z bezpośrednimi i pośrednimi agonistami dopaminy (łącznie z DOPA i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), jak również z antagonistami dopaminy (łącznie z lekami przeciwpsychotycznymi).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania metylofenidatu u kobiet w ciąży.

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

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród 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.

Laktacja
Metylofenidat wydzielany jest do mleka kobiet karmiących, leczonych tym lekiem.

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 lek.

Trzeba zdecydować, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać lub czasowo wstrzymać terapię metylofenidatem na podstawie oceny korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania metylofenidatu dla karmiącej matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia w tym trudności z akomodacją, podwójne widzenie, niewyraźnie widzenie. Może to mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę 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 aktywności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane spontaniczne po wprowadzeniu na rynek produktu Concerta, a także te, które zgłaszano dla innych produktów zawierających metylofenidatu chlorowodorek. Jeżeli częstość działania niepożądanego produktu Concerta i innego produktu się różniły, uwzględniono najwyższą obserwowaną częstość z tych dwóch baz danych.

Częstość występowania działań niepożądanych:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**					
	Częstość					
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenia jamy nosowo - gardłowej				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, plamica małopłytkowa	pancytopenia

Klasyfikacja układów i narządów	Działania 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		anoreksja, osłabienie apetytu, umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie długotwałego stosowania u dzieci*				
Zaburzenia psychiczne*	bezsenność, nerwowość	anoreksja, labilność emocjonalna, agresja*, pobudzenie*, lęk*, depresja*, drażliwość, nietypowe zachowania	zaburzenia psychiczne*, omamy słuchowe, wzrokowe i czuciowe*, złość, myśli samobójcze*, zmiany i wahania nastroju, nerwowość, płaczliwość, tiki*, pogorszenie istniejących już tików w zespole Tourette'a*, nadmierna czujność, zaburzenia snu	mania*, dezorientacja, zaburzenia libido	próby samobójcze, (także dokonane samobójstwo)*, przemijający nastrój depresyjny*, nieprawidłowe myślenie, apatia, powtarzanie zachowań, nadmierna koncentracja	urojenia*, zaburzenia myślenia*, stany splątania, uzależnienie, przypadki nadużywania i uzależnienia, częściej opisywano z postaciami leku o natychmiastowym uwalnianiu
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, dyskineza, hiperaktywność psychoruchowa, senność	sedacja, drżenie		drgawki, ruchy choreoatetotyczne, odwracalne niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, zespół złośliwy poneuroleptyczny (NMS; raporty słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali również inne leki. Nie jest pewna rola metylofenidatu w tych przypadkach).	zaburzenia naczyniowo – mózgowe* (w tym zapalenia naczyń, krwotoki mózgowe, zapalenie tętnic mózgowych, zatory naczyń mózgowych), napady drgawkowe typu grand mal*, migrena
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne	trudności w akomodacji, rozszerzenie		

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
			widzenie	źrenic, zaburzenia widzenia		
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			zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, marznięcie części dystalnych ciała, objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła i krtani	duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, suchość w jamie ustnej.	zaparcia			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		zaburzenie czynności wątroby, w tym śpiączka wątrobowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, złuszczanie się naskórka	nadmierna potliwość, wysypka plamkowa, rumień	rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, stała wysypka polekowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów	ból mięśni, drgawki mięśni		skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			krwiomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, opóźnienie rozwoju w razie przedłużonego stosowania u dzieci *	ból w klatce piersiowej, zmęczenie		nagła śmierć sercowa*	dyskomfort w klatce piersiowej, bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne		zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca (zwykle zwiększenie) *, zmniejszenie	szmery serca*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny,	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		masy ciała*			zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba białych krwinek	

* Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia pacjentów z powodu przedawkowania, należy wziąć pod uwagę powolne uwalnianie metylofenidatu z produktu Concerta.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Ostre przedawkowanie, głównie z powodu nadmiernego pobudzenia ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, może wywoływać: wymioty, pobudzenie, drżenia, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, drgawki (po których może nastąpić śpiączka), euforię, splątanie, omamy, majaczenie, 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 istniejące nadmierne pobudzenie. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są zbyt ciężkie, a pacjent jest przytomny, można opróżnić żołądek, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Przed wykonaniem płukania żołądka należy opanować pobudzenie i drgawki, jeśli występują, i zapewnić drożność dróg oddechowych. Inne metody postępowania mające na celu usunięcie z przewodu pokarmowego substancji toksycznych obejmują podanie węgla aktywowanego i środków przeczyszczających. W przypadku ciężkiej intoksykacji, przed wykonaniem płukania żołądka należy podać ostrożnie zwiększane dawki benzodiazepiny.

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: psychoanaleptyki, leki psychostymulujące i nootropowe, sympatykomimetyki działające ośrodkowo.
Kod ATC: N06BA04

Chlorowodorek metylofenidatu jest łagodnym środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania terapeutycznego w Zespole Nadpobudliwości Ruchowej z Deficytem Uwagi (ADHD) nie jest znany. Przypuszcza się, że metylofenidat blokuje wychwyt zwrotny 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.

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

Badania kliniczne wykazały, że skutki działania produktu Concerta utrzymywały się przez około 12 godzin, po przyjęciu produktu raz na dobę, rano.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Metylofenidat wchłania się łatwo. Po doustnym podaniu produktu Concerta osobom dorosłym, otoczka leku ulega rozpuszczeniu, zapewniając początkowe maksymalne stężenie przez około 1 do 2 godzin. Metylofenidat zawarty w dwu wewnętrznych warstwach produktu jest stopniowo uwalniany przez następne kilka godzin. Maksymalne stężenia w osoczu krwi są osiągane po około 6 do 8 godzinach od podania produktu, po czym stężenie metylofenidatu w osoczu krwi stopniowo zmniejsza się. Produkt 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 Concerta przyjmowanego raz na dobę jest ogólnie porównywalny do produktów konwencjonalnych, z natychmiastowym uwalnianiem substancji czynnej.

Po przyjęciu produktu 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 ± 1,0 (ng/ml), czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu krwi – T_{max} 6,8 ± 1,8 godziny, pole pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu – AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ng•h/ml) oraz okres półtrwania – $t_{1/2}$ 3,5 ± 0,4 godziny.

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce produktu 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 Concerta w dawce 18 mg.

Po podaniu osobom dorosłym pojedynczych dawek produktu 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 – $AUC_{(0\text{-}inf)}$ były proporcjonalne do dawki.

Dystrybucja
Po podaniu doustnym stężenie metylofenidatu w osoczu krwi u osób dorosłych zmniejsza się dwuwykładnikowo. Po podaniu doustnym produktu 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.

Metabolizm
U ludzi metylofenidat metabolizowany jest głównie poprzez deestryfikację do kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (PPA, około 50-krotnie większe stężenie od stężenia substancji niezmienionej), który ma niewielką aktywność lub nie ma aktywności farmakologicznej. Ocenia się, że u osób dorosłych produkt 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 Concerta jest zbliżony.

Wydalanie
Okres półtrwania w fazie eliminacji metylofenidatu u osób dorosłych po podaniu produktu 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 wydalanym z moczem jest kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (60%-90%).

Po doustnym podaniu ludziom radiologicznie oznakowanego 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 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 – $AUC_{(0\text{-}inf)}$ produktu 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 Concerta, wartości zależnych od dawki pól pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu – $AUC_{(0\text{-}inf)}$ były spójne w grupie etnicznej. Jednakże, wielkości badanych populacji były niewystarczające, by wychwycić różnice etniczne dotyczące farmakokinetyki produktu.

Wiek
Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu 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±SD): C_{max} 6,0±1,3; 11,3±2,6 oraz 15,0±3,8 ng/ml; T_{max} 9,4±0,02; 8,1±1,1; 9,1±2,5 godziny i $AUC_{0\text{-}11,5}$ 50,4±7,8; 87,7±18,2; 121,5±37,3 ng•h/ml.

Niewydolność nerek
Brak doświadczeń w stosowaniu produktu 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 Concerta.

Niewydolność wątroby
Brak doświadczeń w stosowaniu produktu 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 embrionalny/płodowy
Uważa się, że metylofenidat nie jest teratogenny u szczurów i królików. Toksyczność płodową (to znaczy całkowita utrata miotu) i toksyczność u matki stwierdzano u szczurów przy dawkach toksycznych dla matki.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksytoluen (E321)
Celulozy octan 398-10
Hypromeloza 3 cp
Kwas fosforowy stężony
Poloksamer 188
Polietylenu tlenki 200 K i 7000 K
Powidon K29-32
Sodu chlorek
Kwas stearynowy
Kwas bursztynowy
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Skład otoczki:
Otoczka barwna:
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hypromeloza 15cp
Laktoza jednowodna
Kwas stearynowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

Otoczka przezroczysta:
Wosk Carnauba
Hypromeloza 6cp
Makrogol 400

Skład tuszu:
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Hypromeloza 6cp
Alkohol izopropylowy
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z zakrętką polipropylenową z zabezpieczeniem przed dziećmi, zawierająca jeden lub dwa absorbenty wilgoci. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14751

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21.07.2008 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO