

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Концерта 18 mg таблетки с удължено освобождаване
Concerta 18 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка с удължено освобождаване съдържа 18 mg метилфенидат хидрохлорид (*methylphenidate hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 6,5 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Жълти таблетки с форма на капсула, от едната страна е отпечатано с черно мастило "alza 18".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (РДВХ)

Концерта е показана като част от цялостна терапевтична програма за лечение на разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (РДВХ) при деца на 6 и повече години и при възрастни, когато лечебните мерки самостоятелно са се оказали недостатъчни.

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар, специалист по лечение на РДВХ, като специалист-педиатър, психиатър - специалист по лечение на деца и юноши и психиатър - специалист по лечение на възрастни.

Специални диагностични съображения при РДВХ при деца

Диагнозата трябва да бъде поставена според настоящите DSM-IV критерии или МКБ указания и трябва да се основава на цялостна анамнеза и оценка на пациента. Желателно е потвърждение от трета страна и диагноза не може да се постави при наличието само на един или повече симптоми.

Специфичната етиология на този синдром не е известна и липсва само един диагностичен тест. Правилната диагноза изисква използването на медицински и специализирани психологични, образователни и социални ресурси.

Цялостната терапевтична програма обикновено включва психологични, образователни и социални мерки, както и фармакотерапия, и има за цел да стабилизира състоянието на деца с поведенчески синдром, характеризиращ се със симптоми, които може да включват дългосрочна анамнеза за краткотрайна концентрация, разсеяност, емоционална лабилност, импулсивност,

умерена до тежка хиперактивност, минимални неврологични белези и абнормна ЕЕГ. Способността за учене може да е, но може и да не е нарушена.

Лечението с метилфенидат не е показано при всички деца с РДВХ и решението за употребата на лекарството трябва да се основава на много задълбочено изследване на тежестта и хроничността на симптомите на детето, доколкото са свързани с възрастта му.

Правилното разпределение на образователния материал е от съществено значение, а психологическата намеса е принципно необходима. Когато лечебните мерки се окажат недостатъчни, решението да се предприше стимулант трябва да се основава на точна оценка на тежестта на симптомите на детето. Метилфенидат винаги трябва да се прилага по този начин, в съответствие с одобрените показания и съгласно ръководствата за предписване/диагноза.

Специални диагностични съображения при РДВХ при възрастни

Диагнозата трябва да бъде поставена според настоящите DSM-IV критерии или МКБ указания и трябва да се основава на цялостна анамнеза и оценка на пациента.

Специфичната етиология на този синдром не е известна и липсва само един диагностичен тест. Възрастните с РДВХ имат симптоми, които се характеризират с безпокойство, нетърпение и невнимание. Има тенденция симптоми като хиперактивност да намаляват с увеличаване на възрастта, вероятно поради адаптация, невноразвитие и самолечение. Симптомите на невнимание са по-изразени и имат по-голямо въздействие върху възрастни с РДВХ. Диагнозата при възрастните трябва да включва систематичен разговор с пациента, за да се определят текущите симптоми. Необходимо е наличие на РДВХ в детската възраст и това трябва да се определи ретроспективно (от медицинската документация на пациента или, ако липсва такава, чрез подходящи и систематизирани инструменти/разговори). Желателно е потвърждение от трета страна и лечението не трябва да се започва, когато проверката за симптомите на РДВХ в детството е несигурна. Диагноза не може да се постави при наличието само на един или повече симптоми. Решението да се предприше стимулант при възрастни трябва да се основава на точна оценка и диагнозата трябва да включва умерено или тежко функционално увреждане в най-малко 2 сфери (например социално, академично и/или професионално функциониране), засягащи няколко аспекта от живота на индивида.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар, специалист по лечение на РДВХ, като специалист-педиатър, психиатър - специалист по лечение на деца и юноши, и психиатър - специалист по лечение на възрастни.

Преглед (скрининг) преди лечението

Възрастни, нелекувани досега с Концерта и ако се изисква от националната практика, преди започване на лечението е необходима консултация с кардиолог, за да се провери липсата на сърдечно-съдови противопоказания.

Преди да се предприше лекарството, трябва да се извърши основно изследване на състоянието на сърдечно-съдовата система на пациента, включващо измерване на кръвното налягане и сърдечния ритъм. В пълната анамнеза трябва да се снемат съпътстващите лечения, минали и настоящи придружаващи медицински телесни и психични заболявания или симптоми, фамилна анамнеза за внезапна сърдечна/необяснима смърт, регистриране на точния ръст и тегло преди лечението в диаграма на растежа (вж. точки 4.3 и 4.4).

Дълготрайно проследяване

Растежът, психичното състояние и състоянието на сърдечно-съдовата система трябва непрекъснато да се следят (вж. точка 4.4).

- Кръвното налягане и пулсът трябва да се регистрират в диаграма при всяка промяна на дозата и най-малко на всеки 6 месеца след това;
- Ръстът, теглото и апетитът при децата трябва да се регистрират най-малко на всеки 6 месеца във водената диаграма на растежа;
- Теглото при възрастните трябва да се регистрира редовно;
- Развитието на нови или влошаването на съществуващи психични разстройства трябва да се проследява при всяка промяна на дозата и най-малко на всеки 6 месеца след това и на всяка визита.

Пациентите трябва да се проследяват за риск от отклоняване (незаконно разпространение), неправилна употреба и злоупотреба с метилфенидат.

Титриране на дозата

Дозата трябва внимателно да се повишава в началото на лечението с метилфенидат. Повишаването (титрирането) трябва да започне от възможно най-ниската доза.

Може да се предлагат други количества на активното вещество в дозова единица от този лекарствен продукт, както и други продукти, съдържащи метилфенидат.

Дозата може да се индивидуализира с покачвания от 18 mg. Като цяло към корекция на дозата може да се прибегва на интервали от приблизително една седмица.

Максималната дневна доза Концерта е 54 mg при деца.
Максималната дневна доза Концерта е 72 mg при възрастни.

Дозировка

Деца

Деца, нелекувани досега с метилфенидат: Концерта може да не е показана при всички деца със синдром на РДВХ. По-ниските дози метилфенидат в краткодействащи лекарствени форми може да бъдат достатъчни за лечение на деца, нелекувани досега с метилфенидат. За да се предотвратят излишно високи дози метилфенидат се изисква внимателно титриране на дозите под наблюдението на лекуващия лекар. Препоръчителната начална доза Концерта при деца, които не приемат в момента метилфенидат или при деца, които са на стимуланти, различни от метилфенидат, е 18 mg веднъж дневно.

Възрастни

Възрастни, нелекувани досега с метилфенидат: Концерта може да не е показана при всички възрастни със синдром на РДВХ. По-ниските дози метилфенидат в краткодействащи лекарствени форми може да бъдат достатъчни за лечение на възрастни, нелекувани досега с метилфенидат. За да се предотвратят излишно високи дози метилфенидат се изисква внимателно титриране на дозите под наблюдението на лекуващия лекар. Препоръчителната начална доза Концерта при възрастни, които не приемат в момента метилфенидат, или при възрастни, които са на стимуланти, различни от метилфенидат, е 18 mg веднъж дневно.

Дозирание при пациенти на лечение с метилфенидат към момента: Препоръчителната доза Концерта за пациенти, които понастоящем приемат метилфенидат три пъти дневно, в дози от 15 до 60 mg/дневно е представено в Таблица 1. Препоръките за дозирание се основават на настоящия режим на дозирание и клиничната преценка.

ТАБЛИЦА 1
Препоръчителното дозиране за преминаване от други режими на метилфенидат хидрохлорид, когато са налични, към Концерта

Предишна дневна доза метилфенидат хидрохлорид	Препоръчителна доза Концерта
5 mg метилфенидат три пъти дневно	18 mg веднъж дневно
10 mg метилфенидат три пъти дневно	36 mg веднъж дневно
15 mg метилфенидат три пъти дневно	54 mg веднъж дневно
20 mg метилфенидат три пъти дневно	72 mg веднъж дневно

Ако не се наблюдава подобрение след адекватно дозиране в продължение на един месец, приемът на медикамента трябва да бъде спрян.

Дългосрочна (повече от 12 месеца) употреба

Безопасността и ефективността на продължителната употреба на метилфенидат не са систематично изследвани в контролирани проучвания. Лечението с метилфенидат не трябва и не е задължително да е неограничено. При деца и юноши то обикновено може да се преустанови по време на пубертета или след него. Лекарят, който избере да прилага метилфенидат за продължителни периоди от време (повече от 12 месеца) при пациенти с РДВХ, трябва периодично да изследва дългосрочната полза от лекарствения продукт за всеки отделен пациент с пробни периоди без приложение на лекарството, за да оцени функциите на пациента без фармакотерапия. Препоръчва се употребата на метилфенидат да се спира най-малко веднъж годишно, за да се оцени състоянието на пациента (при деца за предпочитане по време на училищните ваканции). Подобрението може да е налице, дори когато употребата на лекарствения продукт е временно или окончателно преустановена.

Намаляване на дозата и преустановяване на терапията

Лечението трябва да се спре, ако няма подобрение на симптомите след съответната промяна на дозата в рамките на 1 месец. В случай на парадоксално влошаване на симптомите или поява на други сериозни нежелани събития дозата трябва да се намали или терапията да се преустанови.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Метилфенидат не трябва да се прилага при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефективността в тази възрастова група не са установени. Концерта не е проучвана при РДВХ при пациенти над 65 години.

Чернодробно увреждане

Метилфенидат не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Метилфенидат не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане.

Деца под 6 години

Метилфенидат не трябва да се прилага при деца под 6 години. Безопасността и ефективността в тази възрастова група не са установени.

Начин на приложение

Концерта е за перорално приложение веднъж дневно сутрин.

Концерта може да се прилага със и без храна (вж. точка 5.2).

Концерта трябва да се поглъща цяла с помощта на течност, не трябва да се дъвче, разделя или чупи (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метилфенидат или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Глаукома
- Феохромоцитом
- По време на лечение с неселективни необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО) или в срок от най-малко 14 дни след преустановяване на терапията с тези лекарства поради риск от хипертонична криза (вж. точка 4.5)
- Хипертиреоидизъм или тиреотоксикоза
- Диагноза или анамнеза за тежка депресия, анорексия нервоза/хранителни разстройства, склонност към самоубийство, психотични симптоми, тежки разстройства на настроението, мания, шизофрения, психопатия/гранично личностно разстройство
- Диагноза или анамнеза за тежко и епизодично (тип I) биполарно афективно разстройство (което не е добре контролирано)
- Предшестващи сърдечно-съдови заболявания, включващи тежка хипертония, сърдечна недостатъчност, артериално оклузивно заболяване, ангина, хемодинамично значима вродена сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии, миокарден инфаркт, потенциално животозастрашаващи аритмии, както и каналопатии (нарушения, предизвикани от дисфункция на йонните канали)
- Предшестващи мозъчно-съдови заболявания, церебрална аневризма, съдови аномалии, включително васкулит или инсулт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с метилфенидат не е показано при всички пациенти с РДВХ и решението за употребата на лекарството трябва да се основава на много задълбочено изследване на степента и хронифициране на симптомите на пациента. Когато се обмисля лечение на деца, оценката на тежестта и хронифициране на симптомите на детето трябва да бъдат свързани с възрастта му (6-18 години).

Дългосрочна употреба (повече от 12 месеца)

Безопасността и ефективността на продължителната употреба на метилфенидат не са систематично изследвани в контролирани проучвания. Лечението с метилфенидат не трябва и не е задължително да е неограничено. При деца и юноши то обикновено може да се преустанови по време на пубертета или след него. Пациентите на продължителна терапия (т.е. над 12 месеца) трябва да бъдат обект на внимателно дълготрайно проследяване в съответствие с насоките, дадени в точки 4.2 и 4.4 с оглед на състоянието на сърдечно-съдовата система, растежа (деца), теглото, апетита, рецидивирането или влошаването на минали психични разстройства. Психичните разстройства, които следва да се проследяват, са изброени по-долу и включват (но не само) двигателни и вокални тикове, агресивно или враждебно поведение,

възбуденост, тревожност, депресия, психоза, мания, илюзии, раздразнителност, липса на спонтанност, затвореност и прекомерна персеверация.

Лекарите, които решат да прилагат метилфенидат за продължителни периоди от време (повече от 12 месеца), трябва периодично да изследват дългосрочната полза от лекарството за всеки отделен пациент с пробни периоди без приложение на лекарствения продукт, за да оценят функциите на пациента без фармакотерапия. Препоръчва се употребата на метилфенидат да се спира най-малко веднъж годишно, за да се оцени състоянието на пациента (при деца за предпочитане по време на училищните ваканции). Подобрението може да е налице, дори когато употребата на лекарствения продукт е временно или окончателно преустановена.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Метилфенидат не трябва да се прилага при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефективността в тази възрастова група не са установени. Концерта не е проучвана при РДВХ при пациенти над 65 години.

Употреба при деца под 6 години

Метилфенидат не трябва да се прилага при деца под 6 години, поради липсата на данни за безопасността и ефективността в тази възрастова група.

Състояние на сърдечно-съдовата система

За пациентите, на които предстои лечение със стимулиращи лекарства, е необходима внимателна анамнеза (включително и проучване за фамилна анамнеза за внезапна сърдечна или необяснима смърт или злокачествена аритмия) и физикален преглед, за да се установи евентуално наличие на сърдечно заболяване, и те трябва да преминат допълнителни изследвания при специалист кардиолог, в случай че първоначалните резултати предполагат наличието на подобна анамнеза или заболяване. Пациентите, развили симптоми като палпитации, болки в гърдите при физическо натоварване, необясним синкоп, диспнея или други симптоми, предполагащи сърдечно заболяване по време на лечението с метилфенидат, трябва незабавно да преминат изследвания при специалист кардиолог.

Анализите на данни от клинични проучвания на метилфенидат при деца и юноши с РДВХ показват чести случаи на промени в диастолното и систолното кръвно налягане на пациенти, приемащи метилфенидат, с повече от 10 mmHg в сравнение с контролните пациенти. Повишения на стойностите на диастолното и систолното кръвно налягане са наблюдавани и в данните от клиничните изпитвания при възрастни пациенти с РДВХ. Краткосрочните и дългосрочните клинични последици от тези ефекти върху сърдечно-съдовата система при деца и юноши не са известни. Не може да се изключи възможността от появата на клинични усложнения предвид ефектите, наблюдавани в данните от клиничните проучвания особено в случаи, когато лечението по време на детство/юношество е продължило и в зряла възраст. **Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти, чието първоначално установено здравословно състояние може да бъде изложено на риск от повишаването на кръвното налягане или учестяването на сърдечния ритъм.** Вижте точка 4.3 за условия, при които лечението с метилфенидат е противопоказано.

Състоянието на сърдечно-съдовата система трябва внимателно да се следи. Кръвното налягане и пулсът трябва да се регистрират в диаграма при всяка промяна на дозата и най-малко на всеки 6 месеца след това.

Метилфенидат трябва да бъде преустановен при пациенти на лечение с повтарящи се тахикардия, аритмия или повишено систолно кръвно налягане (>95-ти перцентил) и трябва да се обмисли насочване към кардиолог.

Употребата на метилфенидат е противопоказана при анамнеза за някои сърдечно-съдови заболявания, **освен ако не се вземе препоръка от специалист по кардиология (вж. точка 4.3).**

Внезапна смърт и минали структурни сърдечни аномалии или други сериозни сърдечни нарушения

Съобщава се за внезапна смърт, свързана с употребата на стимуланти на централната нервна система в обичайни дози при пациенти, някои от които са със структурни сърдечни аномалии или други сериозни проблеми на сърцето. Въпреки че някои сериозни сърдечни проблеми може сами по себе си да представляват повишен риск от внезапна смърт, употребата на стимулиращи продукти не се препоръчва при пациенти с установени структурни сърдечни аномалии, кардиомиопатия, тежки нарушения на сърдечния ритъм или други сериозни сърдечни проблеми, които може да ги постави в положение на повишена уязвимост към симпатомиметичните ефекти на стимулиращото лекарство.

Възрастни

Съобщени са внезапни смъртни случаи, инсулт и инфаркт на миокарда при възрастни, приемащи стимулиращи лекарства в обичайни дози за РДВХ. Въпреки че ролята на стимулантите в тези случаи на възрастни е неизвестна, възрастните имат по-голяма вероятност от децата да имат сериозни структурни сърдечни аномалии, кардиомиопатия, сериозни аномалии на сърдечния ритъм, коронарна артериална болест или други сериозни сърдечни проблеми. Възрастни с такива аномалии също като цяло не трябва да се лекуват със стимулиращи лекарства.

Неправилна употреба и сърдечно-съдови реакции

Неправилната употреба на стимулантите на централната нервна система може да доведат до внезапна смърт и други тежки сърдечно-съдови нежелани реакции.

Мозъчносъдови заболявания

За мозъчносъдовите състояния, при които лечението с метилфенидат е противопоказано, вижте точка 4.3. Пациентите с допълнителни рискови фактори (като анамнеза за сърдечно-съдово заболяване или съпътстващи лечения, повишаващи кръвното налягане) трябва на всяка визита след започване на лечението с метилфенидат да преминават преглед за неврологични признаци и симптоми.

Церебралният васкулит е много рядко срещана идиосинкратична реакция към излагането на метилфенидат. Съществуват малко доказателства за това, че пациентите с повишен риск могат да бъдат разпознати и първата проява на симптомите може да бъде първият признак за съществен клиничен проблем. Ранната диагноза, поставена на базата на висока степен на предположение, може да позволи навременното преустановяване на терапията с метилфенидат и ранно лечение. Затова трябва да се диагностицира всеки пациент, развил нови неврологични симптоми, които отговарят на церебрална исхемия по време на терапията с метилфенидат. Тези симптоми може да включват тежко главоболие, скованост, отпадналост, парализа и нарушение на координацията, зрението, говора, езика или паметта.

Лечението с метилфенидат не е противопоказано при пациенти с хемиплегична церебрална пареза.

Психични разстройства

Развитието на две или повече паралелни психични заболявания при РДВХ е често срещано явление и този факт трябва да се отчита, когато се предписват стимулиращи продукти. Преди началото на лечението с метилфенидат пациентът трябва да се прегледа за наличие на психични разстройства и трябва да се снесе фамилна анамнеза за психични разстройства (вж.

точка 4.2). В случай на поява на психични симптоми или влошаване на минали психични разстройства не трябва да се прилага метилфенидат, освен ако ползите не са по-големи от рисковете за пациента.

При всяка промяна на дозата трябва да се следи за поява на нови или влошаване на минали психични разстройства, а след това най-малко на всеки 6 месеца и на всяка визита. Може да е уместно да се преустанови терапията.

Засилване на минали психотични или манийни симптоми

Приложението на метилфенидат при психотични пациенти може да засили симптомите на поведенческо смущение и мисловно разстройство.

Поява на нови психотични или манийни симптоми

Възникналите по време на лечение психотични симптоми (зрителни/осезателни/слухови халюцинации и илюзии) или мания при пациенти без минала анамнеза за психотични заболявания или мания може да са причинени от метилфенидат в обичайни дози (вж. точка 4.8). В случай на поява на манийни или психотични симптоми трябва да се отчете възможната причинна роля на метилфенидат и може да е уместно лечението да се преустанови.

Агресивно или враждебно поведение

Лечението със стимуланти може да причини поява или засилване на проявите на агресия или враждебност. За прояви на агресия се съобщава при пациенти, лекувани с метилфенидат (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани с метилфенидат, трябва внимателно да се следят за поява или засилване на проявите на агресивно поведение или враждебност в началото на лечението, при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца и на всяка визита. Лекарите трябва да преценяват нуждата от промяна на режима на лечение при пациенти с промяна в поведението имайки предвид, че може да е уместно повишаване или намаляване на дозата. Може да се обмисли прекратяване на лечението.

Склонност към самоубийство

Пациентите, показващи суицидни идеации или поведение по време на лечението за РДВХ, трябва незабавно да бъдат прегледани от своя лекар. Трябва да се отчете влошаването на първоначално установеното психично състояние и на вероятната причинна роля на лечението с метилфенидат. Може да се наложи лечение на първоначалното психично заболяване и трябва да се обсъди възможно преустановяване на терапията с метилфенидат.

Тикове

Ефектът на метилфенидат е свързан с появата или влошаването на двигателни и вербални тикове. Съобщава се също и за случаи на влошаване на синдрома на Туре (вж. точка 4.8). Трябва да се проучи фамилната анамнеза и лечението с метилфенидат трябва да е предшествано от клиничен преглед за тикове или синдром на Туре. Пациентите трябва редовно да се проследяват за поява или влошаване на тиковете по време на лечението с метилфенидат. **Пациентите трябва да се проследяват при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца или на всяка визита.**

Тревожност, възбуденост или напрегнатост

При пациенти, лекувани с метилфенидат се съобщават прояви на тревожност, възбуденост и напрегнатост (вж. точка 4.8). Ефектът на метилфенидат е свързан също с влошаването на минали прояви на тревожност, възбуденост или напрегнатост. Тревожността води до спиране на лечението с метилфенидат при някои пациенти. Употребата на метилфенидат трябва да е предшествана от клинична оценка на тревожността, възбудеността или напрегнатостта и

пациентите трябва **редовно да се проследяват за поява или влошаване на тези симптоми по време на лечението, при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца или на всяка визита.**

Форми на биполярно разстройство

При употребата на метилфенидат за лечение на РДВХ при пациенти с паралелно биполярно разстройство (включително и нелекувано биполярно разстройство тип I или други форми на биполярно разстройство) трябва да се подхожда с особено внимание, тъй като е възможно това да предизвика появата на смесени/манийни епизоди у тях. Преди да започнат лечение с метилфенидат, пациентите със съпътстващи депресивни симптоми трябва да преминат преглед, за да се установи дали са изложени на риск от биполярно разстройство. Прегледът трябва да включва подробна анамнеза на психотичните заболявания, включително и фамилна анамнеза за случаи на самоубийство, биполярно разстройство и депресия. **Непрекъснатото дълготрайно проследяване е от съществено значение при тези пациенти (вж. „Психични разстройства” по-горе и точка 4.2).** Пациентите трябва да се проследяват за симптоми при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца и на всяка визита.

Растеж

При продължителна употреба на метилфенидат при деца се съобщава за умерено понижаване в наддаването на тегло и забавяне на растежа. Съобщава се за намаляване на теглото при лечение на възрастни с метилфенидат (вж. точка 4.8).

Ефектите на метилфенидат върху височината и теглото са предмет на текуща оценка.

По време на лечението с метилфенидат трябва да се следи растежът на пациентите. Ръстът, теглото и апетитът трябва да се регистрират най-малко на всеки 6 месеца в диаграма на растежа. Пациентите, чиито тегло или ръст не се покачват съгласно очакванията, може да се наложи да преустановят лечението. При възрастните теглото трябва да се проследява редовно.

Припадъци

Метилфенидат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Метилфенидат може да понижи конвулсивния праг при пациенти с анамнеза за припадъци, пациенти с минали ЕЕГ отклонения при отсъствие на припадъци и в редки случаи при пациенти без анамнеза за гърчове и без ЕЕГ отклонения. Ако честотата на припадъците се увеличи или се появят нови припадъци, терапията с метилфенидат трябва да се преустанови.

Приапизъм

Има съобщения за продължителни и болезнени ерекции, свързани с прием на продукти, съдържащи метилфенидат, предимно във връзка с промяна на схемата на лечение с метилфенидат. Пациенти, при които се появят необичайно продължителни или чести и болезнени ерекции, трябва да потърсят незабавно медицинска помощ.

Употреба със серотонинергични лекарствени продукти

Серотонинов синдром е съобщаван след едновременна употреба на метилфенидат и серотонинергични лекарствени продукти. Ако едновременната употреба на метилфенидат и серотонинергичен лекарствен продукт е оправдана, бързото разпознаване на симптомите на серотонинов синдром е важно. Тези симптоми могат да включват промени в психичното състояние (напр. възбуда, халюцинации, кома), автономна нестабилност (напр. тахикардия, лабилно кръвно налягане, хипертермия), нервно-мускулни аномалии (напр. хиперрефлексия, некоординираност, скованост) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане,

диария). При съмнение за серотонинов синдром приема на метилфенидат трябва да бъде преустановен възможно най-скоро.

Злоупотреба, неправилна употреба и отклонение

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за риск от отклоняване (незаконно разпространение), неправилна употреба и злоупотреба с метилфенидат.

Метилфенидат трябва да се употребява с внимание при пациенти с наркотична или алкохолна зависимост поради риск от злоупотреба, неправилна употреба и отклонения.

Хроничната злоупотреба с метилфенидат може да доведе до изразена поносимост и психическа зависимост с различни степени на абнормно поведение. Възможна е появата на явни психотични епизоди особено в резултат на парентерална злоупотреба.

При вземането на решение за курса на лечение на РДВХ трябва да се вземе предвид възрастта на пациента, наличието на рискови фактори за разстройства със злоупотреба с наркотични вещества (като паралелно опозиционно-агресивно или поведенческо разстройство и биполярно разстройство). Препоръчва се особено внимание при емоционално нестабилни пациенти, например пациентите с анамнеза за наркотична или алкохолна зависимост, тъй като те може да увеличат дозата по своя инициатива.

Терапията с метилфенидат или други стимуланти може да не е подходяща за някои пациенти с висок риск от злоупотреба с наркотици и трябва да се предвиди лечение с нестимулиращи вещества.

Спиране на лекарството

Спирането на употребата на лекарството изисква внимателно наблюдение, тъй като това може да предизвика депресия, както и хронична свръхактивност. При някои пациенти може да се наложи продължително проследяване.

Спирането на злоупотребата с лекарството изисква внимателно наблюдение, тъй като може да се появи тежка депресия.

Умора

Метилфенидат не трябва да се използва за профилактика или лечение на нормални състояния на умора.

Помощни вещества в Концерта

Този лекарствен продукт съдържа лактоза: пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. практически не съдържа натрий.

Избор на лекарствена форма на метилфенидат

Изборът на лекарствена форма на продукт, съдържащ метилфенидат, трябва да се направи от лекуващия специалист за всеки отделен пациент и зависи от планираната продължителност на ефекта.

Тест за наркотици в кръвта

Този продукт съдържа метилфенидат, който може да предизвика погрешен положителен резултат при лабораторни изследвания за амфетамини и по-специално с имунологичен тест. Спортистите трябва да са наясно, че този лекарствен продукт може да предизвика положителна реакция на „антидопингови“ тестове.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Липсват данни за употребата на метилфенидат при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Влияние върху кръвната картина

Дългосрочната безопасност на лечението с метилфенидат не е напълно известна. В случай на левкопения, тромбоцитопения, анемия или други изменения, включително и измененията, показателни за сериозни бъбречни или чернодробни заболявания, трябва да се обърне внимание на лечението (вж. точка 4.8).

Възможност за стомашно-чревна обструкция

Тъй като Концерта таблетки са недеформируеми и не променят осезателно формата си в стомашно-чревния тракт, обикновено не трябва да се прилагат при пациенти с предшестващи тежки стеснения на тракта (патологични или ятрогенни) или при пациенти с дисфагия или значително затруднено поглъщане на таблетки. В редки случаи се съобщава за обструктивни симптоми при пациенти със стеснение, във връзка с поглъщането на лекарства в недеформируема лекарствена форма с удължено освобождаване.

Поради дизайна на удължено освобождаване, таблетките Концерта трябва да се прилагат само при пациенти, които могат да ги поглъщат цели. Пациентите трябва да бъдат информирани, че таблетките Концерта трябва да се гълтат цели с помощта на течност. Те не трябва да се дъвчат, чупят или натрошават. Лекарството се съдържа в неабсорбируема капсула, която е предназначена да го освобождава с контролирана скорост. Капсулата на таблетката се изхвърля от организма, затова пациентите не трябва да се притесняват, ако случайно забележат в изпражненията си нещо, което прилича на таблетка.

Повишено вътреочно налягане и глаукома

Има съобщения за повишено вътреочно налягане (ВОН) и глаукома (включително откритоъгълна глаукома и закритоъгълна глаукома), свързани с лечение с метилфенидат (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се посъветват да се свържат с лекаря си при поява на симптоми, предполагащи повишено ВОН и глаукома. Трябва да се направи консултация с офталмолог и да се обмисли преустановяване на приема на метилфенидат, ако ВОН се повиши (вж. точка 4.3). Препоръчва се офталмологично наблюдение на пациенти с анамнеза за повишено ВОН.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Не е известно как метилфенидат може да повлияе плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарства. Затова се препоръчва да се внимава при комбинирането на метилфенидат с други лекарства, особено такива с тесен терапевтичен прозорец.

Метилфенидат не се метаболизира чрез цитохром Р450 до степен от клинично значение. Не се очаква индукторите и инхибиторите на цитохром Р450 да окажат влияние върху фармакокинетиката на метилфенидат. И обратно, d- и l-енантиомерите на метилфенидат не инхибират съответно цитохром Р450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A.

Според някои доклади обаче метилфенидат може да инхибира метаболизма на кумариновите антикоагуланти, антиконвулсантите (напр. фенобарбитал, фенитоин, примодон) и някои антидепресанти (трициклици и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин). Когато се започва или преустановява лечение с метилфенидат, е необходимо да се промени дозата на приеманите в момента лекарства и да се измерят техните плазмени концентрации (или времето на съсирване за кумарин).

Фармакодинамични взаимодействия

Антихипертензивни лекарства

Метилфенидат може да намали ефективността на лекарствата, използвани за лечение на хипертония.

Употреба с лекарства, повишаващи кръвното налягане

При пациентите, лекувани с метилфенидат, се препоръчва повишено внимание при употребата на други лекарства, които също повишават кръвното налягане (вж. също и разделите за състоянието на сърдечно-съдовата и мозъчно-съдовата система в точка 4.4).

Поради вероятността от поява на хипертонична криза метилфенидат е противопоказан при пациенти, лекувани (в момента или през изминалите 2 седмици) с неселективни необратими МАО-инхибитори (вж. точка 4.3).

Употреба с алкохол

Алкохолът може да засили неблагоприятния ефект на психоактивните лекарствени продукти върху централната нервна система, включително и на метилфенидат. Данните *in vitro* показват, че алкохолни концентрации над 10% повишават кумулативното освобождаване на МРН от Концерта таблетки. Клиничното значение на тази находка за експозицията на МРН след перорално приложение на Концерта в комбинация с алкохол не е известно. Затова се препоръчва пациентите да се въздържат от употребата на алкохол по време на лечението.

Употреба със серотонинергични лекарствени продукти

Серотонинов синдром е съобщаван след едновременна употреба на метилфенидат и серотонинергични лекарствени продукти. Ако едновременната употреба на метилфенидат и серотонинергичен лекарствен продукт е оправдана, бързото разпознаване на симптомите на серотонинов синдром е важно (вж. точка 4.4). При съмнение за серотонинов синдром приема на метилфенидат трябва да бъде преустановен възможно най-скоро.

Употреба с халогенни анестетици

Съществува риск от внезапно повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота по време на операция. Ако операцията е планирана, лечението с метилфенидат не трябва да се прилага в деня на операцията.

Употреба с алфа-2 агонисти с централно действие (напр. клонидин)

Сериозни нежелани събития, включително внезапна смърт, са докладвани при едновременна употреба на метилфенидат и клонидин. Безопасността при продължителна употреба на метилфенидат, прилаган едновременно с клонидин или други алфа-2 агонисти с централно действие, не е систематично изследвана.

Употреба с допаминергични лекарства

Препоръчва се особено внимание при приложението на метилфенидат с допаминергични лекарства, включително и антипсихотици. Тъй като едно от основните действия на метилфенидат е да повишава нивата на извънклетъчен допамин, той може да се отнесе към фармакодинамичните взаимодействия, когато се употребява едновременно с директни и индиректни допаминови агонисти (включително и дихидроксифенилаланин /ДОПА/ и трициклични антидепресанти) или с допаминови антагонисти, включително и антипсихотици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от едно кохортно проучване на общо приблизително 3 400 бременности с експозиция на метилфенидат през първия триместър не предполагат повишен риск от общи вродени дефекти. Има слабо повишение на честотата на сърдечни малформации (сборен коригиран относителен риск 1,3; 95%CI, 1,0-1,6), което съответства и на 3 новородени с вродени сърдечни малформации на всеки 1 000 жени, които получават метилфенидат през първия триместър на бременността, в сравнение с бременности без експозиция на метилфенидат.

Съобщени са спонтанни случаи на неонатална кардиореспираторна токсичност, по-конкретно тахикардия на фетуса и респираторен дистрес.

Проучванията при животни показват само репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Метилфенидат не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако е взето клиничното решение, че отлагането на лечението може да доведе до по-голям риск за бременността.

Кърмене

Метилфенидат се екскретира в кърмата. Въз основа на съобщения за взети проби от кърмата на пет майки, концентрациите на метилфенидат в кърмата водят до дози за кърмачетата от 0,16 до 0,7% от майчината доза, адаптирана спрямо теглото на майката и съотношение между кърмата и плазмата на майката, вариращо между 1,1 и 2,7.

Има едно съобщение за новородено, което показва неспецифично понижаване на теглото по време на експозиция, но се подобрява и наддава на тегло, след като майката прекъсва лечението с метилфенидат. Рискът за кърмачето не може да се изключи.

Трябва да се вземе решение за спиране на кърменето или за спиране на лечението с метилфенидат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за кърмещата майка.

Фертилитет

Няма налични данни при хора за ефекта на метилфенидат върху фертилитета. При неклинични проучвания не са наблюдавани съответни ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилфенидат може да причини замаяност, сънливост и зрителни нарушения, включително и затруднено фокусиране, диплопия и замъглено зрение. Той може да повлияе в известна степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупредят за тези възможни ефекти и посъветвани, че ако се почувстват засегнати, те трябва да избягват потенциално опасните дейности като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу показва всички нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания при деца, юноши и възрастни и постмаркетингови спонтанни съобщения с Концерта, и тези, които са съобщени с други лекарствени продукти с метилфенидат хидрохлорид. Ако честотите на нежеланите реакции с Концерта и с другите лекарствени продукти с метилфенидат хидрохлорид се различават, от данните се използва по-високата честота.

Оценка на честота:

много чести	($\geq 1/10$)
чести	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
нечести	($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
редки	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
много редки	($< 1/10\ 000$)
с неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органична класифика ция	Нежелана реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфекции		Назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища [#] , синусит [#]				
Нарушения на кръвта и лимфната система					Анемия [†] , левкопения [†] , тромбоцитопения, тромбоцитопени чна пурпура	Панцитопения
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствите лност като ангионевротич ен едем, анафилактични реакции, аурикуларен оток, булзни състояния, ексфолиативни състояния, уртикария, пруритус, обриви и кожни ерупции			
Нарушения на метаболизм а и храненето*		Анорексия, намален апетит [†] , умерено забавено покачване на теглото и повишаване на ръста по време на продължителна употреба при				

Системо- органична класифика ция	Нежелана реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		деца*				
Психични нарушения *	Безсъние, нервност	Афективна лабилност, агресия*, възбуденост*, тревожност*†, депресия*#, раздразнително ст, абнормно поведение, колебания в настроението, тикове*, безсъние в началото на лечението#, потиснато настроение#, намалено либидо#, нервност#, бруксизъм#, пристъпи на паника#	Психотични разстройства*, слухови, визуални и осезателни халюцинации*, гняв, суицидни идеации*, промени в настроението, непокойство†, съзливост, влошаване на минали тикове или на синдрома на Туре*, логорея, свърхбдително ст, нарушения на съня	Мания*†, дезориент ация, смущения в либидото, състояние на обърканос т†, обсесивно - компулси вни нарушени я (включите лно трихотило мания и дерматило мания)	Опити за самоубийство (включително и извършено самоубийство)* †, преходно депресивно настроение*, абнормни мисли, апатия†	Делюзии*†, нарушено мислене*, зависимост, описани са случаи на злоупотреба и зависимост по-често с лекарствени форми с незабавно освобождаван е.
Нарушения на нервната система	Главоболе	Замаяност, дискинезия, психомоторна хиперактивнос т, сомнолентност, парестезия#, тензионно главоболие#	Седация, тремор†, летаргия#		Гърчове, хореоатетозни движения, обратим исхемичен неврологичен дефицит, малигнен невролептичен синдром (МНС; докладите са непълни и в голяма част от случаите пациентите са приемали и други лекарства, затова ролята на метилфенидат не е известна).	Мозъчносъдов и увреждания*† (включително и васкулит, мозъчни кръвоизливи, мозъчни смущения, мозъчен артериит, оклузия на церебрална артерия), гранд мал пристъпи*, мигрена†, заекване
Нарушения на очите		Нарушена акомодация#	Замъглено виждане†, сухота в окото#	Затруднен о визуално приспособ яване, нарушено зрение, диплопия		Мидриаза, повишено вътреочно налягане, глаукома
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго#				
Сърдечни		Аритмия,	Болки в	Ангина	Сърдечен арест,	Суправентрик

Системо- органична класифика ция	Нежелана реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
нарушения *		тахикардия, палпитации	гърдите	пекторис	миокарден инфаркт	уларна тахикардия, брадикардия, вентрикуларн и екстрасистоли †, екстрасистоли †
Съдови нарушения *		Хипертония	Горещи вълни [#]		Мозъчен артериит и/или оклузия, студени крайници [†] , феномен на Raynaud	
Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения		Кашлица, Орофарингеалн а болка	Диспнея [†]			Епистаксис
Стомашно- чревни нарушения		Болки в горната част на корема, диария, гадене [†] , абдоминален дискомфорт, повръщане, сухота в устата [†] , диспепсия [#]	Запек [†]			
Хепато- билиарни нарушения		Повишени стойности на аланин аминотрансфер аза [#]	Повишени стойности на чернодробните ензими		Нарушена чернодробна функция включително остра чернодробна недостатъчност и чернодробна кома, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта, повишени стойности на билирубина в кръвта [†]	
Нарушения на кожата и подкожнат а тъкан		Алоpecia, сърбеж, обрив, уртикария, хиперхидроза [†]	Ангионевротич ен едем, булозни състояния, ексфолиативни състояния	Макуларе н обрив, еритема	Еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, фиксирана лекарствена ерупция	

Системо- органична класифика ция	Нежелана реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител ната тъкан		Артралгия, мускулна напрегнатост [#] , мускулни спазми [#]	Миалгия [†] , мускулни потръпвания		Мускулни спазми	Тризмус [^]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия, полакиурия			Инконтиненци я
Нарушения на възпроизво дителната система и гърдата		Еректилна дисфункция [#]		Гинекома стия		Приапизъм*, засилена ерекция*, удължена ерекция*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложени е		Пирексия, забавен растеж по време на продължителна употреба при деца*, умора [†] , раздразнително ст [#] , неспокойство [#] , астения [#] , жажда [#]	Болки в гърдите,		Внезапна сърдечна смърт*	Дискомфорт в гърдите [†] , хиперпирекси я
Изследвани я		Промени в кръвното налягане и сърдечния ритъм (обикновено увеличение)*, намалено тегло*	Сърдечен шум*		Намален брой тромбоцити в кръвта, абнормен брой на белите кръвни клетки	

* Вж.точка 4.4

Честота, получена от клинични изпитвания при възрастни, а не от данни от изпитвания при деца и юноши; може да е от значение и при деца и юноши.

† Нежелана лекарствена реакция от клинични проучвания при възрастни пациенти, която се съобщава с по-голяма честота отколкото при деца и юноши.

^ На база на честотата, изчислена при проучвания на ADHD при възрастни (няма съобщени случаи от проучвания при педиатрични пациенти).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При лечение на пациенти, приели свръхдоза, трябва да се има предвид удълженото освобождаване на метилфенидат от лекарствени форми, чието действие е с удължена продължителност.

Признаци и симптоми

Острото предозиране, което често се дължи на свръхстимулиране на централната и симпатиковата нервна система, може да доведе до повръщане, ажитация, тремор, хиперрефлексия, мускулни мравучкания, конвулсии (могат да бъдат последвани от кома), еуфория, объркване, халюцинации, делириум, потене, зачервяване, главоболие, хиперпирексия, тахикардия, палпитации, сърдечни аритмии, хипертония, мидриаза и сухота на лигавиците.

Лечение

Няма специфичен антидот при предозиране с метилфенидат.

Лечението се състои от подходящи поддържащи мерки.

Пациентът трябва да бъде защитен от самонараняване и срещу външни стимули, които може да влошат вече наличната свръхстимулация. Ефективността на активния въглен не е установена.

Трябва да се осигурят интензивни грижи за поддържане на адекватна циркулация и респираторен обмен. При хиперпирексия може да се наложат външни процедури за охлаждане.

Не е установена ефективността на перитонеалната диализа или екстракорпорална хемодиализа при предозиране с метилфенидат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: централно-действащи симпатикомиметици: АТС код: N06BA04

Механизъм на действие:

Метилфенидат хидрохлорид е мек стимулант на централната нервна система (ЦНС). Не е известен механизмът на действие при Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (РДВХ). Счита се, че метилфенидат блокира обратния захват на норадреналина и допамина в пресинаптичния неврон и повишава освобождаването на тези моноамини в екстраневроналното пространство. Метилфенидат е рацемична смес, съдържаща d- и l-изомери. D-изомерът е фармакологично по-активен от l-изомера.

Клинична ефикасност и безопасност

Деца

В пилотни клинични проучвания Концрта е оценявана при 321 педиатрични пациенти, които вече са били стабилизирани с метилфенидат под формата за незабавно освобождаване и при 95 педиатрични пациенти без предишно лечение с форми на метилфенидат с незабавно освобождаване.

Клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че ефектите на Концерта се поддържат до 12 часа след прием на дозата веднъж дневно, сутрин.

Възрастни

Краткосрочна ефикасност на Концерта е доказана в дозовия диапазон от 18 до 72 mg дневно. Хиляда петстотин двадесет и три (1 523) възрастни пациенти с РДВХ (между 18 и 65 години) са оценени в пет двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с продължителност от 5 до 13 седмици. Концерта е оценявана в 2 проучвания с фиксирана доза и 3 проучвания с гъвкава доза според DSM-IV критерии за оценка на тежестта на симптомите на РДВХ при възрастни. В две проучвания с фиксирана доза общите скорове за симптоми на РДВХ по скалите на Conner за оценка на РДВХ при възрастни (Conner's Adult ADHD Rating Scales, CAARS) намаляват, което показва подобрение на тежестта на симптомите на РДВХ от изходното ниво до двойно заслепената крайна точка. В едно проучване с фиксирана доза на всички дозови нива на Концерта се установява клинично значим по-голям контрол на симптомите ($p < 0,05$ за всички дозови нива) в сравнение с плацебо, измерен чрез намаляване на общия CAARS скор. Във второто проучване с фиксирана доза Концерта 72 mg/ден превъзходжда статистически значимо плацебо по отношение намаляването на общия скор на симптомите на CAARS РДВХ от изходното ниво до двойно заслепената крайна точка при възрастни лица с РДВХ (p -стойност 0,0024).

В две проучвания с гъвкава доза средните промени от изходното ниво на общия скор според скалата за оценка на симптомите РДВХ при възрастни от изследователя (ADHD Investigator Symptom Rating Scale, AISRS) са статистически значими в крайната точка (Клинично проучване 1: $p = 0,012$; Клинично проучване 2: $p < 0,001$) спрямо плацебо за лечението с крайната доза Концерта (Клинично проучване 1: -10.6 за Концерта спрямо -6.8 плацебо; Клинично проучване 2: -16.9 за Концерта спрямо -12.0 плацебо). В третото проучване с гъвкава доза Концерта показва клинично значим по-голям контрол на симптомите ($p < 0,0001$) в сравнение с плацебо, измерен чрез намаляване на общия CAARS скор.

Средната промяна от изходно ниво до крайното посещение (седмица 8) в общите резултати за симптоми на РДВХ на CAARS-O:SV е -10,9 в групата на Концерта и -6,9 в групата на плацебо (на базата на ИТТ популацията).

В проучване с гъвкави дози, Клинично проучване 2, степента на подобрение в общите резултати според скалата за оценка на симптомите РДВХ при възрастни от изследователя (ADHD Investigator Symptom Rating Scale, AISRS) е статистически значимо по-голяма в групата на Концерта, отколкото в групата на плацебо ($p = 0,0037$). Разликата в средната промяна (95% CI) спрямо плацебо е -5,3 (-8,9, -1,7). В друго проучване с гъвкава доза, Клинично проучване 3, степента на подобрение в резултатите от CAARS-O:SV е статистически значимо по-голяма в групата на Концерта, отколкото в групата на плацебо ($p = 0,0063$). Средната промяна (95% CI) спрямо плацебо е -3,9 (-6,6, -1,1).

Възрастните, лекувани с Концерта в четири дългосрочни открити проучвания в продължение на 6 до 12 месеца, имат подобрение на всички оценявани крайни точки за ефикасност, като показват стабилни ефекти във времето по отношение на намаляване на симптомите на РДВХ. В едно открито проучване в общностна среда лечението с Концерта до 9 месеца води до подобрение спрямо изходното ниво на стойностите на средните скорове на глобалната оценка за ефикасност и на пациента, и на изследователя. В друго проучване, в което възрастни с РДВХ получават Концерта до 1 година в средна крайна доза 67.4 mg/ден, се установява клинично значимо подобрение от изходното ниво на общите AISRS скорове със средна промяна -18.7 при последното посещение. В трето дългосрочно проучване от 48 седмици, в което възрастни с РДВХ получават Концерта в средна крайна доза 46.6 mg/ден, се установява промяна от изходното ниво на средния общ CAARS скор за симптоми на РДВХ в съответствие с критериите DSM-IV -17.2 в крайната точка. В четвъртото проучване Концерта е оценявана в 52-седмично открито проучване при участници, които преди това са завършили краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване и краткосрочно открито продължение. Възрастни с РДВХ, получавали Концерта в средна крайна доза 53,8 mg/ден, показват стабилни ефекти във

времето по отношение на намаляване на симптомите на РДВХ. Оценката на САARS от изследователя се подобрява през откритата фаза и е по-ниска в крайната точка (средно намаление с 1,9 от изходното ниво).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метилфенидат се абсорбира бързо. След перорално приложение на Концерта при възрастни най-външната обвивка на лекарствения продукт се разтваря като осигурява начална максимална концентрация на медикамента на около 1^{ми} – 2^{ри} час. Метилфенидат, който се съдържа в двата вътрешни слоя на медикамента се освобождава постепенно през следващите няколко часа. Пикови плазмени концентрации се достигат на около 6^{ти} до 8^{ми} час, след което плазмените нива на метилфенидат постепенно намаляват. Концерта, приета веднъж дневно свежда до минимум флукуациите между пикове и спадове в концентрациите, свързани с формите за незабавно освобождаване на метилфенидат, назначавани три пъти дневно. Степента на абсорбция на Концерта веднъж дневно е като цяло сравнима с конвенционалните форми с незабавно освобождаване.

След приложение на Концерта 18 mg веднъж дневно при 36 възрастни средните стойности на фармакокинетичните параметри са: C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/mL), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/mL), и $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (ч).

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на Концерта при еднократно и многократно, веднъж дневно дозиране, които да показват значително лекарствено натрупване. AUC и $t_{1/2}$ след многократно дозиране веднъж дневно са подобни на тези, след първата доза Концерта 18 mg.

След приложение на Концерта в еднократна доза от 18 до 72 mg/дневно на възрастни, C_{max} и AUC_{inf} на метилфенидат са пропорционални на дозата.

Разпределение

Плазмените концентрации на метилфенидат при възрастни падат биекспоненциално след перорално приложение. Полуживотът на метилфенидат при възрастни след перорално приложение на Концерта е приблизително 3,5 часа. Степента на свързване на метилфенидат и неговите метаболити с плазмените протеини е приблизително 15%. Явният обем на разпределение на метилфенидат е приблизително 13 литра/kg.

Биотрансформация

При хора метилфенидат се метаболизира основно чрез деестерификация до alpha-phenyl-piperidine acetic acid (PPA, приблизително 50 пъти нивото на непроменено вещество), който има малка или няма фармакологична активност. При възрастни метаболизмът на Концерта веднъж дневно, оценяван чрез метаболизма до PPA е подобен на този на метилфенидат, три пъти дневно. Метаболизмът на Концерта при еднократно и многократно, веднъж дневно дозиране е подобен.

Елиминиране

Периодът на полуживот на метилфенидат при възрастни след приложение на Концерта е приблизително 3,5 часа. След перорално приложение, около 90% от дозата се екскретира в урината и 1 до 3% в изпражненията като метаболити в рамките на 48 до 96 часа. Малки количества непроменен метилфенидат се откриват в урината (по-малко от 1%). Основният уринен метаболит е alpha-phenyl-piperidine acetic acid (60-90%).

След перорално дозиране на радиомаркиран метилфенидат при хора, около 90% от радиоактивността се открива в урината. Основният метаболит в урината е РРА, отчетен като приблизително 80% от дозата.

Ефекти на храната

При пациентите няма разлики нито във фармакокинетиката, нито във фармакодинамиката на Концерта, когато е приложена след закуска, богата на мазнини или приета на празен стомах.

Специални популации

Пол

При здрави възрастни, средните адаптирани към дозата стойности на AUC_{inf} за Концерта са 36,7 ng.h/mL за мъже и 37,1 ng.h/mL за жени, без наблюдавани разлики между двете групи.

Раса

При здрави възрастни, получаващи Концерта, адаптираните към дозата AUC_{inf} са съвместими между етническите групи; въпреки това, размерът на извадката може да не е достатъчен за засичане на етнически вариации във фармакокинетиката.

Възраст

Фармакокинетиката на Концерта не е проучвана при деца на възраст под 6 години. При деца на възраст 7 – 12 години, фармакокинетиката на Концерта след 18, 36 и 54 mg е (средно \pm SD): C_{max} 6,0 \pm 1,3; 11,3 \pm 2,6 и 15,0 \pm 3,8 ng/mL, съответно, T_{max} 9,4 \pm 0,02; 8,1 \pm 1,1; 9,1 \pm 2,5 h, съответно, и $AUC_{0-11,5}$ 50,4 \pm 7,8; 87,7 \pm 18,2; 121,5 \pm 37,3 ng.h/mL, съответно.

Бъбречна недостатъчност

Няма опит с употребата на Концерта при пациенти с бъбречна недостатъчност. След перорално приложение на радиомаркиран метилфенидат при хора, метилфенидат се метаболизира екстензивно и приблизително 80% от радиоактивността се екскретира в урината под формата на РРА. Тъй като бъбречният клирънс не е важен път за клирънса на метилфенидат, се очаква бъбречната недостатъчност да има малък ефект върху фармакокинетиката на Концерта.

Чернодробна недостатъчност

Няма опит с употребата на Концерта при пациенти с чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

При провеждащи се проучвания за карциногенност при плъхове и мишки се забелязва повишен брой злокачествени тумори на черния дроб само при мъжки мишки. Значимостта на тези данни при хора е неизвестна.

Метилфенидат не повлиява репродуктивните характеристики или фертилитета при дози, малко надвишаващи клиничната доза.

Бременност – ембрионално/фетално развитие

Метилфенидат не се смята за тератогенен при плъхове и зайци. Фетална токсичност (т.е. тотална загуба на плода) и токсичност за майката се забелязват при плъхове при токсични дози за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутилхидрокситолуен (E321)
Целулозен ацетат
Хипромелоза (E464)
Фосфорна киселина, концентрирана
Полоксамер 188
Полиетиленови оксиди 200К и 7000К
Повидон К29-32
Натриев хлорид
Стеаринова киселина
Сукцинова киселина
Черен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

Филмово покритие:

Жълт железен оксид (E172)
Хипромелоза (E464)
Лактоза монохидрат
Стеаринова киселина
Титанов диоксид (E171)
Триацетин

Прозрачно покритие:

Карнаубски восък
Хипромелоза (E464)
Макрогол 400

Печатно мастило:

Черен железен оксид (E172)
Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова запушалка и приложени един или два абсорбента за влага от силикагел.

28 или 30 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4, Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

20060458

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 9 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

03/2026