

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Concerta 18 mg comprimate cu eliberare prelungită

Concerta 36 mg comprimate cu eliberare prelungită

Concerta 54 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 6,5 mg.

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 16,7 mg.

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 7,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate, oblongi, de culoare galbenă și inscripționate cu cerneală neagră cu „alza 18“ pe o față.

Comprimate filmate, oblongi, de culoare albă și inscripționate cu cerneală neagră cu „alza 36“ pe o față.

Comprimate filmate, oblongi, de culoare roșu-marونی și inscripționate cu cerneală neagră cu „alza 54“ pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (ADHD)

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

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

#### Aspecte particulare legate de diagnosticul de ADHD la copii

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

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

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

Tratamentul cu metilfenidat nu este indicat la toți copiii cu ADHD și decizia de administrare a medicamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare minuțioasă a severității și cronicității simptomelor copilului corelate cu vârsta acestuia.

Plasamentul educațional adecvat este esențial și, în general, este necesară și intervenția psihosocială. Atunci când metodele corective se dovedesc insuficiente, decizia de a prescrie un stimulant trebuie să se bazeze pe o evaluare riguroasă a severității simptomelor copilului. Administrarea de metilfenidat trebuie făcută, întotdeauna, în conformitate cu indicația pentru care există aprobare și în conformitate cu ghidurile de prescriere/diagnostic.

#### Aspecte particulare legate de diagnosticul de ADHD la adulți

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

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

## Evaluare înainte de tratament

Pentru adulții cărora nu le-a mai fost administrat Concerta, și dacă este cerut de practicile naționale, este necesară evaluarea medicului cardiolog înainte de inițierea tratamentului pentru a verifica absența contraindicațiilor cardiovasculare.

Înainte de prescrierea medicamentului, este necesară o evaluare cardiovasculară inițială a pacientului, care include măsurarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardice. Trebuie să existe o anamneză completă pentru documentarea medicației concomitente, care să conțină tulburările sau simptomele psihice și medicale comorbide, din trecut sau prezent, antecedentele heredocolaterale de moarte cardiacă subită/deces inexplicabil și înregistrarea corectă pe un grafic de creștere a înălțimii și a greutății înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

## Monitorizare continuă

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

- Tensiunea arterială și pulsul trebuie trecute într-un grafic statistic de creștere la fiecare ajustare a dozei și, ulterior, cel puțin o dată la 6 luni;
- Înălțimea, greutatea și apetitul alimentar trebuie măsurate, în cazul copiilor, cel puțin o dată la 6 luni și trebuie să se regăsească într-un grafic de creștere;
- În cazul adulților, greutatea trebuie măsurată periodic
- Apariția tulburărilor psihice *de novo* sau agravarea celor preexistente trebuie monitorizate la fiecare ajustare a dozei și, ulterior, cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită.

Pacienții trebuie monitorizați pentru evaluarea riscului de abatere de la tratament, administrare necorespunzătoare și dependență de metilfenidat.

## Stabilirea treptată a dozei

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

Pot fi disponibile și alte concentrații ale acestui medicament sau alte medicamente care conțin metilfenidat.

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

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

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

## Doze

### Copii

*Copii netratați anterior cu metilfenidat:* Concerta poate să nu fie indicat la toți copiii cu sindrom ADHD. Pentru copiii la care se inițiază tratament cu metilfenidat, pot fi considerate ca fiind suficiente doze mai mici de metilfenidat în forme farmaceutice cu durată scurtă de acțiune. Creșterea treptată a dozei trebuie făcută cu prudență de către medic pentru a evita dozele mari, inutile, de metilfenidat. Doza inițială recomandată de Concerta la copiii care nu utilizează în mod obișnuit metilfenidat sau la copiii aflați în tratament cu alte psihostimulante decât metilfenidatul este de 18 mg o dată pe zi.

## Adulți

*Adulți netratați anterior cu metilfenidat:* Concerta poate să nu fie indicat la toți adulții cu sindrom ADHD. Pentru adulții la care se inițiază tratament cu metilfenidat, pot fi considerate ca fiind suficiente doze mai mici de metilfenidat în forme farmaceutice cu durată scurtă de acțiune. Creșterea treptată a dozei trebuie făcută cu prudență de către medic pentru a evita dozele mari, inutile, de metilfenidat. Doza inițială recomandată de Concerta la adulții care nu utilizează în mod obișnuit metilfenidat sau la adulții aflați în tratament cu alte psihostimulante decât metilfenidatul este de 18 mg o dată pe zi.

*Pacienți care utilizează în mod obișnuit metilfenidat:* doza recomandată de Concerta la pacienții care utilizează în mod obișnuit metilfenidat de trei ori pe zi în doze de 15-60 mg pe zi este prezentată în Tabelul 1. Recomandările de dozaj au la bază regimul de doze actual și raționamentul clinic.

**TABELUL 1**

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

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

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

### *Utilizare pe termen lung (peste 12 luni)*

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

### *Reducere a dozei și întrerupere a tratamentului*

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

### *Populații speciale de pacienți*

#### *Vârstnici*

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

#### *Disfuncție hepatică*

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

## *Difuncție renală*

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

## *Copii cu vârsta sub 6 ani*

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

## Mod de administrare

Concerta se administrează pe cale orală o dată pe zi, dimineața.

Concerta poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Concerta trebuie înghițit întreg cu ajutorul lichidelor și nu trebuie mestecat, rupt sau sfărâmat (vezi pct. 4.4).

## **4.3 Contraindicații**

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

### Utilizare pe termen lung (peste 12 luni)

Profilul de eficacitate și siguranță, în cazul folosirii pe termen lung a metilfenidatului, nu a fost evaluat sistematic în cadrul studiilor clinice controlate. La copii și adolescenți, tratamentul cu metilfenidat nu trebuie și nu este necesar să se prelungească pe o perioadă de timp nedefinită. Tratamentul cu metilfenidat este, de obicei, întrerupt în timpul pubertății sau după încheierea acesteia. Pacienții în terapie pe termen lung (adică peste 12 luni) trebuie monitorizați cu atenție în conformitate cu instrucțiunile de la punctele 4.2 și 4.4 cu privire la funcția cardiovasculară, creșterea staturo-ponderală (copii), greutate, apetitul, apariția tulburărilor psihice *de novo* sau agravarea celor preexistente. Tulburările psihice ce trebuie monitorizate sunt descrise mai jos și includ (dar nu se limitează la) ticuri

vocale sau motorii, comportament ostil sau agresiv, agitație, anxietate, depresie, psihoză, manie, idei delirante, iritabilitate, lipsa spontaneității, retragere în sine și perseverență excesivă.

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

#### Utilizare la vârstnici

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

#### Folosire la copii cu vârsta sub 6 ani

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

#### Funcție cardiovasculară

Pacienților care sunt luați în considerare pentru tratament cu medicație stimulantă trebuie să li se facă o anamneză completă (inclusiv evaluarea antecedentelor heredocolaterale de moarte cardiacă subită sau deces inexplicabil sau aritmie malignă) și un examen clinic obiectiv pentru a evalua prezența afecțiunilor cardiace, precum și alte evaluări cardiace suplimentare de specialitate, dacă rezultatele inițiale sugerează astfel de antecedente sau afecțiuni. Pacienții la care apar simptome precum palpitații, dureri toracice puternice, sincope inexplicabile, dispnee sau alte simptome care sugerează afecțiuni cardiace care survin pe perioada tratamentului cu metilfenidat, trebuie să fie supuși imediat unor evaluări cardiace de specialitate.

Analiza datelor obținute în urma studiilor clinice cu metilfenidat la copiii și adolescenții cu ADHD a demonstrat că pacienții cărora li s-a administrat metilfenidat au prezentat frecvent o creștere de peste 10 mmHg a tensiunii sistolice și diastolice față de pacienții din grupul martor. S-a observat, de asemenea, creșterea valorilor tensiunii sistolice și diastolice în urma analizei datelor obținute în studiile clinice la pacienți adulți cu ADHD. Consecințele clinice pe termen scurt și pe termen lung ale acestor efecte la nivel cardiovascular la copii și adolescenți nu sunt cunoscute. Ca urmare a rezultatelor observate în studiile clinice, nu poate fi exclusă posibilitatea apariției complicațiilor clinice, în special atunci când tratamentul inițiat în copilărie/adolescență este continuat la vârsta adultă. **Se recomandă precauție în tratarea pacienților a căror stare clinică determinată de boli preexistente poate fi afectată de creșterea tensiunii arteriale sau a pulsului.** Vezi pct. 4.3 pentru lista afecțiunilor în care tratamentul cu metilfenidat este contraindicat.

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

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

*Moarte subită și anomalii cardiace structurale preexistente sau alte afecțiuni cardiace grave*

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

#### Adulți

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

#### *Utilizare inadecvată și evenimente cardiovasculare*

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

#### Tulburări cerebrovasculare

Vezi punctul 4.3 unde sunt enumerate tulburările cerebrovasculare în care este contraindicat tratamentul cu metilfenidat. Pacienții cu factori de risc suplimentari (antecedente de afecțiuni cardiovasculare, medicație concomitentă pentru creșterea tensiunii) trebuie monitorizați la fiecare vizită cu privire la semnele și simptomele neurologice care pot apărea după începerea tratamentului cu metilfenidat.

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

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

#### Tulburări psihice

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

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

#### *Exacerbare a simptomelor psihotice sau maniacale preexistente*

În cazul pacienților psihotici, administrarea de metilfenidat poate exacerba simptomele tulburărilor comportamentale și ale tulburărilor de gândire.

#### *Apariția de noi simptome psihotice sau maniacale*

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

#### *Agresivitate sau comportament ostil*

Apariția sau agravarea comportamentelor agresive sau ostile pot fi determinate de tratamentul cu stimulante. Agresivitatea a fost raportată la pacienții tratați cu metilfenidat (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu metilfenidat trebuie monitorizați îndeaproape cu privire la apariția sau agravarea comportamentelor agresive sau ostile la inițierea tratamentului, la fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită. Medicii trebuie să evalueze necesitatea ajustării regimului terapeutic la pacienții care prezintă modificări comportamentale, ținând cont de faptul că scăderea sau creșterea dozei ar putea fi necesară. Poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### *Tendințe suicidare*

Pacienții care dezvoltă ideea suicidară sau comportament suicidar pe perioada tratamentului pentru ADHD trebuie evaluați imediat de către medicul curant. Trebuie acordată atenție exacerbării afecțiunilor psihice preexistente și posibilității ca tratamentul cu metilfenidat să aibă un rol determinant. Poate fi necesar tratamentul afecțiunilor psihice preexistente și trebuie avută în vedere posibilitatea întreruperii tratamentului cu metilfenidat.

#### *Ticuri*

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

#### *Anxietate, agitație sau stare de tensiune*

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

#### *Forme ale tulburării bipolare*

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



**(vezi mai sus „Tulburări psihice“ și pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor la fiecare ajustare a dozei, apoi, cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită.**

#### Creștere staturo-ponderală

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

Efectele metilfenidatului asupra înălțimii și greutateii finale nu se cunosc în prezent și sunt încă în studiu.

**Creșterea staturo-ponderală trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului cu metilfenidat: înălțimea, greutatea și apetitul alimentar trebuie înregistrate cel puțin o dată la 6 luni și trebuie să se regăsească într-un grafic de creștere.** Ar putea fi necesară întreruperea tratamentului în cazul pacienților care nu cresc sau care nu câștigă corespunzător în înălțime sau în greutate. La adulți, greutatea trebuie monitorizată periodic.

#### Convulsii

Metilfenidatul trebuie utilizat cu precauție la pacienții epileptici. Metilfenidatul poate coborî pragul convulsivant la pacienții cu antecedente convulsive, la pacienții cu antecedente de anomalii ale traseului EEG în absența convulsiilor și, rar, la pacienții fără antecedente de convulsii și anomalii ale traseului EEG. Dacă frecvența convulsiilor crește sau dacă se declanșează convulsii noi, tratamentul cu metilfenidat trebuie întrerupt.

#### Priapism

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

#### Utilizarea cu medicamente serotoninerge

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

#### Dependență, folosire inadecvată și abatere de la tratament

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție cu privire la riscurile ce pot apărea în urma abaterilor de la tratament, a folosirii inadecvate și a dependenței de metilfenidat.

Metilfenidatul trebuie folosit cu atenție în cazul pacienților cu dependență cunoscută de medicamente sau de alcool, din cauza potențialului de dependență, folosirii inadecvate sau abaterii de la tratament.

Dependența cronică de metilfenidat poate duce la toleranță marcată și dependență psihologică cu grade variate de comportamente anormale. Se pot produce episoade psihotice manifeste, mai ales ca răspuns la dependența parenterală.

Vârsta pacienților, prezența factorilor de risc pentru tulburările apărute din cauza dependenței de substanțe (cum sunt tulburarea opozițional-sfidătoare comorbidă sau tulburarea comportamentală și tulburarea bipolară), dependența de substanțe în antecedente sau prezent, toate acestea trebuie luate în considerare când se stabilește un tratament pentru ADHD. Se recomandă precauție în cazul pacienților instabili emoțional, precum cei cu antecedente de dependență de medicamente sau de alcool, deoarece acești pacienți pot să-și crească doza din proprie inițiativă.

Pentru pacienții dependenți de substanțe care prezintă un risc ridicat, este posibil ca metilfenidatul sau alte stimulante să nu fie potrivite și în acest caz trebuie avut în vedere tratamentul cu medicamente nestimulante.

### Înteruperea tratamentului

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

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

### Fatigabilitate

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

### Excipienții Concerta:

Acest medicament conține lactoză: pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

### Alegerea formulării de metilfenidat

Alegerea formulării medicamentului care conține metilfenidat trebuie să fie făcută de medicul curant pentru fiecare pacient în parte și în funcție de durata dorită a efectului.

### Depistare a drogurilor

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

### Insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind utilizarea metilfenidatului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

### Efecte hematologice

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

### Potențial de producere a obstrucției gastro-intestinale

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

Deoarece comprimatul de Concerta este dintre cele cu eliberare prelungită, acesta trebuie administrat doar pacienților care pot să înghită comprimatul întreg. Pacienții trebuie informați despre faptul că, Concerta trebuie înghițit întreg, cu ajutorul lichidelor. Comprimatele nu trebuie mestecate, rupte sau sfărâmate. Medicamentul este conținut într-o peliculă neabsorbabilă concepută special pentru a elibera substanța activă într-un ritm controlat. Învelișul comprimatului este eliminat din corp, pacienții nu trebuie să se îngrijoreze dacă se întâmplă să observe în scaun ceva asemănător unui comprimat.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Interacțiuni farmacocinetice

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

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

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

##### Interacțiuni farmacodinamice

###### *Medicamente antihipertensive*

Metilfenidatul poate scădea eficacitatea medicamentelor folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale.

###### *Utilizare împreună cu medicamente care cresc tensiunea arterială*

Se recomandă administrarea cu precauție a metilfenidatului împreună cu alte medicamente care au, de asemenea, potențial de creștere a tensiunii arteriale (vezi și paragrafele despre afecțiunile cardiovasculare și cerebrovasculare de la pct. 4.4).

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

###### *Utilizare împreună cu alcoolul etilic*

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

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

#### *Utilizarea cu medicamente serotoninergice*

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

#### *Utilizare împreună cu anestezice halogenate*

Există riscul creșterii bruște a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace în timpul intervenției chirurgicale. Dacă intervenția este planificată, tratamentul cu metilfenidat nu trebuie administrat în ziua intervenției.

#### *Utilizare împreună cu agoniști alfa<sub>2</sub>-adrenergici cu acțiune centrală (de exemplu clonidina)*

Reacții adverse grave, inclusiv moarte subită, au fost raportate în cazul utilizării concomitente de metilfenidat și clonidină. Nu a fost evaluată sistematic siguranța pe termen lung a utilizării metilfenidatului în asociere cu clonidina sau cu alți agoniști alfa<sub>2</sub>-adrenergici cu acțiune centrală.

#### *Utilizare cu medicamente dopaminergice*

Se recomandă precauție în cazul administrării metilfenidatului împreună cu medicamente dopaminergice, inclusiv antipsihotice. Deoarece acțiunea predominantă a metilfenidatului este aceea de creștere a valorilor dopaminei extracelulare, metilfenidatul poate fi asociat cu interacțiuni farmacodinamice atunci când este administrat concomitent cu agoniști dopaminergici direcți și indirecti (inclusiv antidepresivele triciclice și DOPA) sau cu antagoniști dopaminergici, inclusiv antipsihotice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

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

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

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

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

### Alăptarea

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

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

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

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

#### Fertilitatea

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

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Metilfenidatul poate provoca amețelă, somnolență și tulburări vizuale, inclusiv dificultăți de acomodare, diplopie și vedere încețoșată. Acesta poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați în legătură cu aceste efecte posibile și trebuie să li se recomande ca în cazul în care sunt afectați să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

Tabelul de mai jos prezintă toate reacțiile adverse observate în cursul studiilor clinice la copii, adolescenți și adulți, raportările spontane după punerea pe piață a Concerta și acelea care au fost raportate cu alte formulări de clorhidrat de metilfenidat. Dacă frecvențele de apariție ale reacțiilor adverse la Concerta și la formulări ale clorhidrat de metilfenidat au fost diferite, s-a utilizat frecvența cea mai mare din ambele baze de date.

Estimarea frecvenței:

foarte frecvente	(≥ 1/10)
frecvente	(≥ 1/100 și < 1/10)
mai puțin frecvente	(≥ 1/1000 și < 1/100)
rare	(≥ 1/10.000 și < 1/1000)
foarte rare	(< 1/10.000)
cu frecvență necunoscută	(care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>		Nazofaringită, infecții ale tractului respirator superior <sup>#</sup> , sinuzită <sup>#</sup>				
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>					Anemie <sup>†</sup> , leucopenie <sup>†</sup> , trombocitopenie, purpură trombocitopenică	Pancitopenie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții de hipersensibilitate, precum edem angioneurotic, reacții anafilactice, tumefacții auriculare, afecțiuni buloase, afecțiuni exfoliative, urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și erupții			
<b>Tulburări metabolice și de nutriție*</b>		Anorexie, scăderea apetitului alimentar <sup>†</sup> reducerea moderată a creșterii în înălțime și în greutate, în cazul administrării prelungite la copii*				
<b>Tulburări psihice*</b>	Insomnie, nervozitate	Labilitate afectivă, agresivitate*, stare de agitație*, anxietate* <sup>†</sup> , depresie* <sup>#</sup> , iritabilitate, comportament anormal, schimbări bruște ale dispoziției, ticuri*, insomnie inițială <sup>#</sup> , stare depresivă <sup>#</sup> , scăderea libidoului <sup>#</sup> , tensiune <sup>#</sup> , bruxism <sup>#</sup> , atac de panică <sup>#</sup>	Tulburări psihotice*, halucinații auditive, vizuale și tactile*, furie, ideeație suicidală*, modificări ale dispoziției, neliniște <sup>†</sup> , tristețe copleșitoare, agravarea ticurilor preexistente în cadrul sindromului Tourette*, logoree, hipervigilență, tulburări ale somnului	Manie* <sup>†</sup> , dezorientare, tulburări ale libidoului, stări confuzionale <sup>†</sup>	Tentative de suicid (inclusiv suicid reușit)* <sup>†</sup> , stare depresivă trecătoare*, gândire anormală, apatie <sup>†</sup> , comportament compulsiv, hiperconcentrare	Idei delirante* <sup>†</sup> , tulburări de gândire* dependență. Au fost descrise cazuri de abuz și dependență, mai ales în cazul formulărilor cu eliberare imediată.
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeală, diskinezie, hiperactivitate	Sedare, tremor <sup>†</sup> , letargie <sup>#</sup>		Convulsii, mișcări coreo-atetozice, deficit	Tulburări cerebrovasculare* <sup>†</sup> (inclusiv vasculită, hemoragii

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		psihomotorie, somnolență parestezii <sup>#</sup> , cefalee de tip tensional <sup>#</sup>			neurologic ischemic reversibil, Sindrom neuroleptic malign (SNM; raportările au fost slab documentate și în majoritatea cazurilor, pacienții erau tratați și cu alte medicamente, astfel că rolul metilfenidatului este neclar).	cerebrale, accidente cerebrovasculare, arterită cerebrală, ocluzie cerebrală), convulsie de tip grand mal*, migrenă <sup>†</sup> , disfemie
<b>Tulburări oculare</b>		Tulburări de acomodare <sup>#</sup>	Vedere încețoșată <sup>†</sup> , ochi uscat <sup>#</sup>	Dificultăți de acomodare vizuală, tulburări vizuale, diplopie		Midriază
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij <sup>#</sup>				
<b>Tulburări cardiace *</b>		Aritmie, tahicardie, palpitații	Durere toracică	Angină pectorală	Stop cardiac, infarct miocardic	Tahicardie supraventriculară, bradicardie, extrasistole ventriculare, extrasistole <sup>†</sup>
<b>Tulburări vasculare *</b>		Hipertensiune arterială	Bufeuri <sup>#</sup>		Arterită și/sau ocluzie cerebrală, tegumente reci la nivelul extremităților <sup>†</sup> , fenomenul Raynaud	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Tuse, durere orofaringiană	Dispnee <sup>†</sup>			Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Durere în abdomenul superior, diaree, greață <sup>†</sup> ,	Constipație <sup>†</sup>			

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		disconfort abdominal vărsături, xerostomie <sup>†</sup> , dispepsie <sup>#</sup>				
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Alanin aminotransferaza crescută <sup>#</sup>	Enzime hepatice crescute		Funcție hepatică anormală, inclusiv insuficiență hepatică acută și comă hepatică, fosfataza alcalină plasmatică crescută, bilirubina plasmatică crescută <sup>†</sup>	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Alopecie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, hiperhidroză <sup>†</sup> ,	Edem angioneurotic, afecțiuni buloase, afecțiuni exfoliative	Erupții cutanate maculare, eritem	Eritem polimorf, dermatită exfoliativă, erupție staționară medicament oasă	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie, rigiditate musculară <sup>#</sup> , spasme musculare <sup>#</sup>	Mialgie <sup>†</sup> , spasme musculare		Crampe musculare	Trismus <sup>^</sup>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Hematurie, polakiurie			Incontinență
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>		Disfuncție erectilă <sup>#</sup>		Gineco mastie		Priapism*, erecție puternică*, erecție prelungită*
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Febră, retard de creștere pe perioada utilizării prelungite la copii*, fatigabilitate <sup>†</sup> , iritabilitate <sup>#</sup> , senzație de nervozitate <sup>#</sup> , astenie <sup>#</sup> , sete <sup>#</sup>	Durere toracică		Moarte cardiacă subită*	Disconfort toracic <sup>†</sup> , hiperpirexie
<b>Investigații diagnostice</b>		Modificări ale tensiunii arteriale și ale pulsului (de obicei o	Murmur cardiac*		Scăderea numărului trombocite-	



Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		creștere)*, pierdere în greutate*			lor, număr de leucocite anormal	

\* Vezi pct. 4.4

# Frecvență rezultată din studiile clinice la adulți și nu din studiile clinice la copii și adolescenți; poate fi relevantă și pentru copii și adolescenți.

† Reacții adverse observate în studiile clinice la adulți care au fost raportate cu o frecvență mai mare decât la copii și adolescenți.

^Pe baza frecvenței calculate în studiile ADHD la adulți (nu au fost raportate cazuri în studiile pediatrice).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

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

#### Semne și simptome

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

#### Tratament

Nu există un antidot specific în cazul supradozajului cu metilfenidat.

Tratamentul constă în instituirea măsurilor adecvate de susținere.

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

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

### Mecanism de acțiune

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

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Copii

În studiile clinice pivot, Concerta a fost evaluat la 321 pacienți pediatrici deja stabiliți cu medicamente cu eliberare imediată (EI) de metilfenidat și la 95 de pacienți pediatrici netratați anterior cu medicamente cu EI de metilfenidat.

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

#### Adulți

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Metilfenidatul este absorbit rapid. După administrarea orală de Concerta la adulți, învelișul exterior al medicamentului se dizolvă, furnizând o concentrație maximă de substanță activă la aproximativ 1-2 ore. Metilfenidatul conținut în cele două straturi interne de medicament este eliberat treptat în cursul următoarelor ore. Concentrațiile plasmatiche maxime se ating după aproximativ 6-8 ore, după care concentrațiile plasmatiche de metilfenidat scad treptat. Concerta administrat o dată pe zi reduce la minimum fluctuațiile între concentrațiile plasmatiche maxime și minime asociate metilfenidatului cu eliberare imediată administrat de trei ori pe zi. Gradul de absorbție al medicamentului Concerta administrată o dată pe zi este, în general, comparabil cu cel al medicamentelor convenționale cu eliberare imediată.

După administrarea Concerta 18 mg o dată pe zi la 36 de adulți, parametrii medii farmacocinetici au fost:  $C_{max}$   $3,7 \pm 1,0$  ng/ml,  $T_{max}$   $6,8 \pm 1,8$  ore,  $ASC_{inf}$   $41,8 \pm 13,9$  ng•oră/ml și  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  ore.

Nu s-au observat diferențe în farmacocinetica medicamentului Concerta după administrarea în doză unică și repetată, indicând absența unei acumulări semnificative a medicamentului.  $ASC$  și  $t_{1/2}$  după administrarea repetată o dată pe zi sunt similare cu cele obținute după prima doză de Concerta 18 mg.

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

### Distribuție

După administrare orală, concentrațiile plasmatiche ale metilfenidatului la adulți scad biexponențial. După administrarea orală de Concerta timpul de înjumătățire plasmatică al metilfenidatului la adulți a fost de aproximativ 3,5 ore. Procentul de legare al metilfenidatului și metaboliților săi de proteinele plasmatiche este de aproximativ 15%. Volumul aparent de distribuție al metilfenidatului este de aproximativ 13 litri/kg.

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

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

#### Efecte ale alimentelor

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Sex*

La adulți sănătoși, valorile medii ajustate în funcție de doză  $ASC_{inf}$  pentru Concerta au fost de 36,7 ng•ora/ml la bărbați și 37,1 ng•ora/ml la femei, fără diferențe notabile între cele două grupuri.

##### *Rasă*

La adulți sănătoși care utilizează Concerta,  $ASC_{inf}$  ajustată în funcție de doză a fost constantă în grupurile etnice; cu toate acestea, mărimea eșantionului poate să fi fost insuficientă pentru a detecta variații etnice în farmacocinetică.

##### *Vârstă*

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

##### *Insuficiență renală*

Nu există experiență privind utilizarea Concerta la pacienții cu insuficiență renală. După administrarea orală de metilfenidat marcat radioactiv la om, metilfenidatul a fost metabolizat în proporție mare și aproximativ 80% din cantitatea radioactivă a fost excretată în urină sub formă de AFP. Deoarece clearance-ul renal nu este o cale importantă de eliminare pentru metilfenidat, este de așteptat ca insuficiența renală să aibă un efect slab asupra farmacocineticii Concerta.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu există experiență privind utilizarea Concerta la pacienții cu insuficiență hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogenitate

În studiile de carcinogenitate la șoarece și șobolan, extinse pe toată durata de viață, s-a înregistrat un număr crescut de tumori hepatice maligne numai la șoarecii masculi. Nu se cunoaște importanța pentru om a acestor descoperiri.

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

## Dezvoltare embrionară/fetală în cursul sarcinii

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### Film colorat

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

### Film transparent

Ceară Carnauba  
Hipromeloză (E 464)  
Macrogol 400

### Cerneală de imprimare

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

28 sau 30 comprimate cu eliberare prelungită.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse  
Belgia

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5339/2013/01-02

5340/2013/01-02

5341/2013/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Iunie 2008

Reautorizare – Ianuarie 2013

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024