CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medikinet CR 20 mg, 20 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 20 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 17,30 mg metylofenidatu.
Substancja pomocnicza: 114,65 mg – 131,13 mg sacharozy/kapsułkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Fioletoworóżowe kapsułki zawierające białe i niebieskie peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder*- ADHD)

Metylofenidat jest wskazany u dzieci w wieku 6 lat i starszych jako część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* - ADHD) w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne. Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem lekarza specjalisty w zakresie leczenia dziecięcych zaburzeń zachowania. Rozpoznanie powinno być zgodne z kryteriami DSM-IV lub wytycznymi ICD-10 i opierać się na kompleksowym wywiadzie i szczegółowym badaniu pacjenta. Rozpoznanie nie może opierać się wyłącznie na jednym lub kilku objawach.

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

Pełen kompleksowy program leczenia typowo składa się z działań psychologicznych, edukacyjnych i społecznych, jak również farmakoterapii. Ma on na celu stabilizowanie dzieci z zespołem zaburzeń zachowania, który charakteryzować się może następującymi objawami: przewlekłą niemożnością skupiania uwagi na dłuższy czas, niestabilnością emocjonalną, impulsywnością, umiarkowaną do ciężkiej nadaktywnością, niewielkimi objawami neurologicznymi oraz nieprawidłowym zapisem EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie.

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzja o zastosowaniu leku musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.
Podstawowe znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja

psychospołeczna. Kiedy te środki naprawcze okażą się nieskuteczne, decyzję o zastosowaniu środków pobudzających można podjąć na podstawie szczegółowej oceny ciężkości objawów u dziecka. Stosowanie metylofenidatu powinno odbywać się zawsze zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz z wytycznymi dotyczącymi rozpoznania oraz przepisywania leku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem lekarza specjalisty w zakresie zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży.

Badanie przed rozpoczęciem leczenia
Przed przepisaniem leku należy koniecznie przeprowadzić wyjściową ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, w tym pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca. Wszechstronny wywiad powinien zawierać informacje o stosowanych jednocześnie lekach, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach fizycznych i psychicznych, przypadkach występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej/niewyjaśnionych przypadków śmierci oraz dokładnych pomiarach wzrostu i masy ciała (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia
Należy stale monitorować wzrost, stan psychiczny oraz stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta (patrz punkt 4.4).

- Ciśnienie tętnicze krwi oraz częstość akcji serca należy zapisywać na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy.
- Wzrost, masa ciała i apetyt należy zapisywać przynajmniej raz na 6 miesięcy i analizować w odniesieniu do karty wzrostu.
- Rozwinięcie się *de novo* lub pogorszenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych należy sprawdzać podczas każdej modyfikacji dawki, oraz przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty.

Pacjentów należy sprawdzać w celu oceny ryzyka pozorowanego przyjmowania, niewłaściwego używania i nadużywania metylofenidatu.

Dostosowywanie dawki
Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki na początku leczenia metylofenidatem. Zwiększanie należy rozpocząć od możliwie najniższej dawki.
Jest to zazwyczaj osiągane przez zastosowanie produktu o natychmiastowym uwalnianiu, przyjmowanego w dawkach podzielonych. Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę (np. podczas śniadania i obiadu), zwiększana w razie konieczności co tydzień o 5 do10 mg na dobę, z zależności od obserwowanej tolerancji i stopnia skuteczności. Medikinet CR w dawce 10 mg raz na dobę może być stosowany na początku leczenia zamiast chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 mg podawanego dwa razy na dobę, gdy lekarz prowadzący stwierdzi, że dawkowanie jeden raz na dobę jest odpowiednia od początku leczenia a podawanie produktu dwa razy na dobę jest niewykonalne.
Medikinet CR przyjmuje się rano podczas lub po śniadaniu, w celu uzyskania wystarczająco długiego czasu działania i uniknięcia dużych, gwałtownych wzrostów stężenia w osoczu. Chlorowodorek metylofenidatu jest wchłaniany z produktu Medikinet CR znacznie szybciej, gdy produkt leczniczy jest przyjmowany na czczo. W takim przypadku uwalnianie substancji czynnej może nie być wystarczająco przedłużone.
Medikinet CR zawiera składnik o natychmiastowym uwalnianiu (50% dawki) i składnik o zmodyfikowanym uwalnianiu (50% dawki). Dlatego Medikinet CR 10 mg dostarcza dawkę 5 mg chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu oraz dawkę 5 mg o przedłużonym uwalnianiu. Część o przedłużonym uwalnianiu z każdej dawki jest przeznaczona do zapewnienia działania leczniczego aż do popołudnia, bez potrzeby stosowania produktu w ciągu dnia. Lek został zaplanowany tak, by utrzymywać stężenie terapeutyczne w osoczu przez okres około 8 godzin, co odpowiada okresowi pobytu w szkole, nie zaś przez cały dzień (patrz

punkt 5.2). Na przykład: 20 mg produktu Medikinet CR jest przeznaczone do zastąpienia 10 mg chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu przyjmowanego ze śniadaniem oraz 10 mg w porze obiadu.

Pacjenci już przyjmujący chlorowodorek metylofenidatu: pacjentom o ustalonym leczeniu produktami zawierającymi chlorowodorek metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić produkt na Medikinet CR o równorzędnej w miligramach dawce dobowej.

W wyniku zbyt szybkiego ustępowania działania produktu Medikinet po południu lub wieczorem, mogą ponownie pojawiać się zaburzenia zachowania i (lub) zaburzenia snu. W rozwiązaniu tego może pomóc podanie później danego dnia małej dawki chlorowodorku metylofenidatu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu . Należy stosować schemat leczenia zapewniający zadowalające opanowanie objawów przy najmniejszej całkowitej dawce dobowej.

Maksymalna dawka dobowa chlorowodorku metylofenidatu wynosi 60 mg.

Medikinet CR należy przyjmować rano w trakcie śniadania lub po nim.
Kapsułki można połykać w całości, z niewielką ilością płynu, czy też można otworzyć kapsułkę a jej zawartość wsypać do małej ilości (łyżka stołowa) musu jabłkowego i natychmiast zażyć, nie przechowując do zażycia na później. Po przyjęciu zawartości kapsułki z musem jabłkowym należy popić płynem, np. wodą. Kapsułek ani ich zawartości nie wolno rozgniatać ani żuć.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i dorosłych
Nie oceniono systematycznie bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania metylofenidatu w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenia metylofenidatem nie należy prowadzić bezterminowo i nie istnieje taka konieczność. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania leku u poszczególnych pacjentów, podejmując próby odstawienia leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się odstawianie metylofenidat co najmniej raz w ciągu roku (najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia leku.

Zmniejszenie dawki i zaprzestanie podawania produktu
Leczenie należy przerwać, jeśli objawy nie ustąpią po okresie jednego miesiąca po odpowiednim dostosowaniu dawki. Należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie w przypadku paradoksalnego nasilenia objawów czy też wystąpienia innych poważnych działań niepożądanych.

Dorośli
Metylofenidat nie jest zalecany w leczeniu ADHD u dorosłych. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku
Metylofenidat nie powinien być stosowany u osób w podeszłym wieku. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Metylofenidat nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 6 lat. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na metylofenidat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jaskra.

- Guz chromochłonny nadnerczy (*pheochromocytoma*)
- W czasie stosowania nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu minimum 14 dni od odstawienia tych leków, z powodu ryzyka przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).
- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej depresji, anoreksji, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, schizofrenii albo zaburzeń psychopatycznych/osobowości z pogranicza (borderline).
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej lub epizodycznej (typ I) choroby afektywnej dwubiegunowej (nie leczonej skutecznie).
- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, choroba niedokrwienna serca, wrodzone zaburzenia hemodynamiczne, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych).
- Wcześniej istniejące zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, anomalie naczyniowe, w tym zapalenia naczyń lub udar.
- Występowanie w przeszłości przedłużonej bezkwaśności żołądka z wartościami pH powyżej 5,5 w czasie leczenia antagonistami receptora H_2 lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich dzieci z zespołem ADHD. Decyzja o zastosowaniu leku musi się opierać na szczegółowej ocenie ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka z uwzględnieniem jego wieku.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i dorosłych
Nie oceniono dostatecznie bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania metylofenidatu w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenia metylofenidatem nie należy prowadzić bezterminowo i nie istnieje taka konieczność. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Pacjenci poddawani długotrwałemu leczeniu (tj. powyżej 12 miesięcy) muszą mieć zapewnione staranne monitorowanie zgodne z wytycznymi zawartymi w punktach 4.2 i 4.4. Należy monitorować: stan układu sercowo-naczyniowego, wzrost, apetyt, pojawienie się *de novo* lub pogorszenie wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, na które należy szczególnie uważać, to m.in.: ruchowe i wokalne tiki, agresywne i wrogie zachowanie, podniecenie, niepokój, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna perseweracja.

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

Dorośli
Metylofenidat nie jest dopuszczony do stosowania u dorosłych z zespołem ADHD. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w wieku podeszłym
Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie oceniano bezpieczeństwa i

skuteczności w tej grupie wiekowej.

Stan układu sercowo-naczyniowego
W przypadku pacjentów, u których rozważa się terapię lekami pobudzającymi, należy zebrać dokładny wywiad (łącznie z oceną wywiadu rodzinnego pod kątem przypadków nagłej śmierci i komorowych zaburzeń rytmu) oraz przeprowadzić badania fizykalne oceniające obecność choroby serca i skierować na dalsze badania kardiologiczne, szczególnie jeśli początkowa ocena wskazuje na przebytą chorobę serca. Pacjentów, u których podczas stosowania leczenia pobudzającego wystąpią objawy takie jak: kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie, duszność lub inne objawy mogące sugerować chorobę serca, należy natychmiast poddać specjalistycznemu badaniu kardiologicznemu.

Analiza danych z badań klinicznych nad metylofenidatem stosowanym u dzieci i młodzieży z ADHD wykazała u tych pacjentów częste podwyższenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o więcej niż 10 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej. Nie są znane krótko- ani długookresowe kliniczne konsekwencje tych objawów naczyniowo-sercowych u dzieci i młodzieży. Jednak nie można wykluczyć możliwości powikłań klinicznych w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych. Zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, dla których zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub częstości akcji serca stanowi zagrożenie. Patrz punkt 4.3 – stany, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane.

Należy starannie sprawdzać stan układu sercowo-naczyniowego. Należy zapisywać wartości ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca na siatce centylowej przy każdej modyfikacji dawki i przynajmniej raz na 6 miesięcy.

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

Nagła śmierć i istniejące nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne zaburzenia serca
Odnotowano przypadki nagłej śmierci sercowej w związku ze stosowaniem środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy w standardowej dawce u dzieci z nieprawidłową budową serca lub innymi poważnymi chorobami serca. Chociaż niektóre poważne choroby serca same mogą nieść zwiększone ryzyko nagłej śmierci, nie zaleca się środków pobudzających u dzieci i młodzieży ze znanymi anomaliami budowy serca, kardiomiopatią, poważnymi zaburzeniami rytmu serca lub innymi poważnymi chorobami serca, które mogą spowodować u nich zwiększoną wrażliwość na sympatykomimetyczne działanie leków pobudzających.

Nieprawidłowe stosowanie i epizody sercowo-naczyniowe
Nieprawidłowe stosowanie leków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy może być związane z nagłą śmiercią lub innymi poważnymi, niepożądanymi objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Zaburzenia naczyniowo-mózgowe
W punkcie 4.3 opisano zaburzenia naczyniowo-mózgowe, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane. Pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak: choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, jednoczesne przyjmowanie leków zwiększających ciśnienie tętnicze krwi) należy podczas każdej wizyty po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem zbadać w kierunku występowania neurologicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych.

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

Leczenie metylofenidatem nie jest przeciwwskazane u pacjentów z połowiczym niedowładem.

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

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

Zaostrzenie wcześniej istniejących objawów psychozy lub manii
U pacjentów z psychozą podawanie metylofenidatu może zaostrzyć objawy zaburzeń zachowania i myślenia.

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

Agresja i wrogie zachowania
Leczeniem środkami pobudzającymi może wywołać pojawienie się lub nasilanie agresji czy też wrogich zachowań. Pacjentów leczonych metylofenidatem należy monitorować pod względem pojawienia się lub nasilenia zachowania agresywnego lub wrogości, na początku leczenia oraz po każdej modyfikacji dawki a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej. Jeśli u pacjenta występują zmiany w zachowaniu, lekarz powinien ocenić, czy nie należy dostosować sposobu leczenia.

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

Tiki
Ze stosowaniem metylofenidatu wiąże się powstawanie nowych lub zaostrzenie występujących tików ruchowych i werbalnych. Zgłaszano też pogorszenie stanu pacjenta w przebiegu zespołu Tourette'a. Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną kliniczną dotyczącą występowania u dzieci tików lub zespołu Tourette'a. Pacjentów mależy regularnie monitorować pod względem pojawienia się lub nasilenia tików podczas leczenia metylofenidatem. Monitorowanie należy prowadzić podczas każdorazowej zmiany dawkowania, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.

Stany lękowe, pobudzenie, napięcie
Stosowanie metylofenidatu związane jest z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia i napięcia. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy przeprowadzić ocenę kliniczną, czy nie występują te stany. Pacjentów mależy regularnie monitorować pod względem pogorszenia się tych objawów w trakcie leczenia, podczas każdorazowej zmiany dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej
W przypadku leczenia metylofenidatem szczególną opieką należy objąć pacjentów z ADHD, u których

stwierdza się współistniejącą chorobę afektywną dwubiegunową (szczególnie nieleczoną chorobę afektywną dwubiegunową typu I lub inne postacie tej choroby), ze względu na możliwość wystąpienia epizodu mieszanego/maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia środkami pobudzającymi należy zbadać pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji, aby ustalić, czy występuje u nich ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej; badanie takie powinno obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny łącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym samobójstw, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji. Ścisłe, ciągłe monitorowanie ma kluczowe znaczenie u tych pacjentów (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne" i punkt 4.2). Należy monitorować pacjentów pod względem występowania objawów podczas każdorazowej zmiany dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.

Wzrastanie
Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie szybkości zwiększania masy ciała i opóźnienie wzrastania.

Wpływ metylofenidatu na końcowy wzrost i masę ciała nie jest obecnie znany, lecz prowadzone są odpowiednie badania.

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

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

Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie lub pozorowane stosowanie
Pacjentów należy ściśle monitorować pod względem ryzyka pozorowanego stosowania, nadużywania bądź niewłaściwego stosowania metylofenidatu.
Metylofenidat powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z rozpoznanym uzależnieniem od alkoholu lub narkotyków, ze względu na potencjalne nadużywanie, pozorowane stosowanie, bądź niewłaściwe stosowanie leku.

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

Wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka nieprawidłowego przyjmowania leku (takich jak współistniejące zaburzenia buntownicze, zaburzenia zachowania lub choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie – wszystko to powinno być brane pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rodzaju stosowanej terapii zespołu ADHD. Ostrożność jest zalecana w przypadku niestabilnych emocjonalnie pacjentów, takich jak osoby z przebytym uzależnieniem od alkoholu bądź narkotyków, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkowanie.

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

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

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

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

Substancje pomocnicze: sacharoza
Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę: nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami: nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Wybór postaci metylofenidatu
Lekarz prowadzący powinien dobrać odpowiednią postać farmaceutyczną metylofenidatu, w oparciu o indywidualne wskazania, w zależności od wymaganego czasu trwania działania farmakologicznego.

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

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

Skutki hematologiczne
Skutki długotrwałego leczenia metylofenidatem nie są do końca poznane. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia leukopenii, małopłytkowości, niedokrwistości lub innych nieprawidłowości, w tym wskazujących na poważne zaburzenia czynności nerek i wątroby.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

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

Interakcje farmakodynamiczne

Stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi
Metylofenidat może obniżać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia.

Stosowanie z lekami, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi
Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych metylofenidatem i jakimkolwiek innym lekiem, który także może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi (patrz również akapity na temat zaburzeń naczyniowo-sercowych i naczyniowo-mózgowych w punkcie 4.4)

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

Stosowanie z alkoholem
Alkohol może nasilać niepożądane działania na ośrodkowy układ nerwowy leków psychoaktywnych, w tym metylofenidatu. Dlatego zaleca się pacjentom powstrzymywanie się od spożywania alkoholu w czasie leczenia.
Stosowanie z jedzeniem
Nie wykonywano badań nad możliwym wpływem pożywienia. Dlatego też zalecane jest przyjmowanie produktu Medikinet tabletki w ustalony sposób względem posiłków, tj. dawki powinny być podawane w tym samym czasie względem pór posiłków każdego dnia, najlepiej z posiłkiem lub natychmiast po nim (patrz: punkt 4.2).

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

Stosowanie z ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 (np. klonidyna)
Zgłaszano poważne działania niepożądane, łącznie z nagłym zgonem, podczas jednoczesnego stosowania klonidyny. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną lub innymi ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2.

Stosowanie z lekami dopaminergicznymi
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podania metylofenidatu w skojarzeniu z lekami dopaminergicznymi, w tym z lekami przeciwpsychotycznymi. Ponieważ dominującym działaniem metylofenidatu jest zwiększanie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy, lek ten może być związany z interakcjami farmakodynamicznymi podczas jednoczesnego podawania z bezpośrednimi i pośrednimi agonistami dopaminy (łącznie z DOPA i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), jak również z antagonistami dopaminy (łącznie z lekami przeciwpsychotycznymi).

Stosowanie z innymi lekami
Nie należy stosować produktu Medikinet CR jednocześnie z antagonistami receptora H_2 i lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, co może prowadzić do szybszego uwolnienia całkowitej zawartości substancji czynnej.

4.6 Ciąża i laktacja

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

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

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

Metylofenidat nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży, chyba że z oceny klinicznej wynika, że

przerwanie terapii stanowiłoby większe zagrożenie dla przebiegu ciąży.

Laktacja
Metylofenidat przenika do mleka kobiet karmiących, leczonych tym lekiem.

Zgłoszono jeden przypadek nieokreślonej utraty masy ciała u niemowlęcia w okresie ekspozycji na lek. Niemowlę przybrało na wadze, kiedy matka przerwała leczenie metylofenidatem. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla niemowląt karmionych piersią, których matki stosują ten lek.

Trzeba zdecydować, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/czasowo wstrzymać terapię metylofenidatem, w oparciu o ocenę korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania metylofenidatu dla karmiącej matki.

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

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia w tym trudności z akomodacją, podwójne widzenie, niewyraźnie widzenie. Może to mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i doradzić im, by w przypadku wystąpienia unikali podejmowania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W poniżej tabeli przedstawiono wszystkie działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane spontaniczne po wprowadzeniu produktu Medikinet CR do obrotu, a także zgłaszane dla innych produktów zawierających chlorowodorek metylofenidatu. Jeżeli częstość działania niepożądanego produktu Medikinet CR i innego produktu się różniły, uwzględniono wyższą obserwowaną częstość z dwóch baz danych.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Często: zapalenia jamy nosowo – gardłowej

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo rzadko: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, plamica małopłytkowa
Nieznana: pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, obrzęk uszu, stany pęcherzowe, łuszczenie się skóry, pokrzywka, świąd, wysypka i wypryski skórne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: anoreksja, osłabienie apetytu, umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie przedłużonego stosowania u dzieci*

Zaburzenia psychiczne*

Bardzo często: bezsenność, nerwowość
Często: anoreksja, labilność emocjonalna, agresja*, pobudzenie*, lęk*, depresja, drażliwość, nietypowe zachowania
Niezbyt często: zaburzenia psychiczne*, omamy słuchowe, wzrokowe i czuciowe*, złość, myśli samobójcze*, zmiany i wahania nastroju, nerwowość, płaczliwość, tiki*, pogorszenie istniejących już tików w zespole Tourette'a*, nadmierna czujność, zaburzenia snu
Rzadko: mania*, dezorientacja, zaburzenia libido
Rzadko: próby samobójcze, (także dokonane samobójstwo)*, przemijający nastrój depresyjny*, nieprawidłowe myślenie, apatia, powtarzanie zachowań, nadmierna koncentracja
Nieznana: urojenia*, zaburzenia myślenia*, stany splątania, opisano przypadki nadużywania i uzależnienia, częściej dla postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: bóle głowy
Często: zawroty głowy, dyskineza, hiperaktywność psychoruchowa, senność
Niezbyt często: sedacja, drżenie
Rzadko: drgawki, ruchy choreoatetotyczne, odwracalne niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS; zgłoszenia słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali również inne leki. Rola metylofenidatu w tych przypadkach nie jest pewna).
Nieznana: zaburzenia naczyniowo – mózgowe* (w tym zapalenia naczyń, krwotoki mózgowe, zapalenie tętnic mózgowych, zatory naczyń mózgowych), napady drgawkowe typu *grand mal**, migrena

Zaburzenia oka
Niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Rzadko: trudności w akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia

Zaburzenia serca*
Często: zaburzenia rytmu, tachykardia, kołatanie serca
Niezbyt często: ból w klatce piersiowej
Rzadko: dławica piersiowa
Bardzo rzadko: zatrzymanie pracy serca, zawał mięśnia sercowego
Nieznana: tachykardia nadkomorowa, bradykardia, skurcze dodatkowe komór, skurcze dodatkowe

Zaburzenia naczyniowe*
Często: nadciśnienie tętnicze krwi
Bardzo rzadko: zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, marznięcie części dystalnych ciała, objaw Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: kaszel, ból gardłowo-krtaniowy
Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: ból brzucha, biegunka, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty. Objawy te pojawiają się zazwyczaj na początku leczenia i może je łagodzić równoczesne przyjmowanie jedzenia. Suchość w jamie ustnej.
Niezbyt często: zaparcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Bardzo rzadko: zaburzenie czynności wątroby, w tym śpiączka wątrobowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, stany pęcherzowe, złuszczanie się naskórka
Rzadko: nadmierna potliwość, wysypka plamkowa, rumień
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, stała wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle stawów
Niezbyt często: ból mięśni, drgawki mięśni
Bardzo rzadko: skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: krwiomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: gorączka, opóźnienie wzrastania w razie przedłużonego stosowania u dzieci *
Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Bardzo rzadko: nagła śmierć sercowa*
Nieznana: dyskomfort w klatce piersiowej, bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne
Często: zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca (zwykle zwiększenie) *, zmniejszenie masy ciała*
Niezbyt często: szmery w sercu*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny, zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba białych krwinek

* Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie
Nie istnieje swoiste antidotum w przypadku przedawkowania produktu Medikinet.
Leczenie polega na zastosowaniu odpowiednich środków podtrzymujących.
Należy chronić pacjenta przed samouszkodzeniem oraz zewnętrznymi bodźcami, które mogą nasilić już istniejące nadmierne pobudzenie. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są zbyt ciężkie, a pacjent jest przytomny, można opróżnić żołądek, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Przed wykonaniem płukania żołądka należy opanować pobudzenie i drgawki, jeśli występują, i zapewnić drożność dróg oddechowych. Inne metody postępowania mające na celu usunięcie z przewodu pokarmowego substancji toksycznych obejmują podanie węgla aktywowanego i środków przeczyszczających. W przypadku ciężkiej intoksykacji, przed wykonaniem płukania żołądka należy podać ostrożnie zwiększane dawki benzodiazepiny.

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

Skuteczność dializy otrzewnowej i hemodializy pozaustrojowej w leczeniu przedawkowania metylofenidatu nie

została ustalona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychopobudzające, leki stosowane w leczeniu ADHD i leki nootropowe; sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym
Kod ATC: N06BA04

Mechanizm działania: produkt Medikinet CR łagodnie pobudza ośrodkowy układ nerwowy z bardziej zauważalnym wpływem na psychikę niż aktywność ruchową. Jego sposób działania u człowieka nie został do końca poznany. Jednak przypuszcza się, że działa poprzez pobudzenie korowe oraz prawdopodobnie pobudzanie aktywującego tworu siatkowego.
Mechanizm wpływu produktu CR na psychikę i zachowanie u dzieci nie został jasno ustalony, ani też nie dowiedziono ostatecznie, jak lek wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Przypuszcza się, że blokuje zwrotny wychwyt norpinefryny i dopaminy do presynaptycznego neuronu oraz zwiększa uwalnianie monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Medikinet jest mieszaniną racemiczną enancjomerów d- i l-treo metylofenidatu. Enancjomer d jest bardziej aktywny farmakologicznie niż enancjomer l.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:
Profil stężenia substancji czynnej produktu Medikinet CR w osoczu wykazuje dwie fazy uwalniania: początkowa z ostrym wzniesieniem podobnie jak w tabletkach z chlorowodorkiem metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu, oraz druga faza z występującym około 3 godzin później wzrostem stężenia, po którym następuje stopniowy spadek.
Po przyjęciu produktu przez osoby dorosłe rano po śniadaniu, część kapsułki twardej o natychmiastowym uwalnianiu rozpuszcza się szybko, w wyniku tego występuje początkowe maksymalne stężenie w osoczu. Po przejściu przez żołądek do jelita cienkiego dochodzi do uwolnienia chlorowodorku metylofenidatu z części kapsułki twardej o przedłużonym uwalnianiu. Prowadzi to do uzyskania 3-4-godzinnej fazy plateau, w trakcie której stężenia nie zmniejszają się poniżej 75% maksymalnego stężenia w osoczu. Ilość chlorowodorku metylofenidatu wchłaniana podczas podawania raz na dobę jest porównywalna z ilością wchłanianą podczas podawania dwa razy na dobę konwencjonalnych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.
Produkt Medikinet CR łączy w sobie zalety szybkiego początku działania z bardzo wydłużoną fazą *plateau*.
Po podaniu pojedynczej dawki dobowej produktu Medikinet CR 20 mg zmierzono następujące parametry farmakokinetyczne:
c_{max} = 6,4 ng/ml, t_{max} = 2,75 h, AUC_{inf} = 48,9 ng.h.ml^{-1} i $t_{½}$ = 3,2 h
Zarówno pole pod krzywą przebiegu zmian stężenia w czasie (AUC) jak i maksymalne stężenie w osoczu krwi są proporcjonalne do dawki.

Wpływ pokarmu:
Przyjęcie razem z pokarmem o wysokiej zawartości tłuszczu opóźnia jego wchłanianie (T_{max}) przez około 1,5 godziny. Nie ma różnicy w biodostępności produktu Medikinet CR podanego zarówno z normalnym, jak i wysokokalorycznym śniadaniem. Krzywe osocza pokazują podobną ekspozycję pod względem ilości i zakresu wchłaniania
Przyjmowanie produktu Medikinet CR podczas lub po śniadaniu jest konieczne. Wpływ pokarmu wykazuje znaczące oraz odpowiednie opóźnienie. To uzasadnia przyjmowanie dawek leku z pokarmem. Nie są konieczne zalecenia w odniesieniu do rodzaju pokarmu.

Przyjmowanie zawartości kapsułek:

Wartości C_{max}, T_{max} oraz AUC wysypanej zawartości kapsułek produktu Medikinet CR są podobne (bioekwiwalent) do wartości nienaruszonej kapsułki. Dlatego produkt Medikinet CR może być stosowany zarówno w postaci całej nienaruszonej kapsułki lub można otworzyć kapsułkę i, niezwłocznie po wsypaniu jej do musu jabłkowego lub innego podobnego pokarmu, połknąć jej zawartość bez żucia.
Wiek:
Farmakokinetyka produktu Medikinet CR nie została zbadana u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dostępność ogólnoustrojowa:
Z powodu intensywnego metabolizmu pierwszego przejścia wielkość jego dostępności ogólnoustrojowej wynosi około 30% (11-51%) dawki.

Dystrybucja:
We krwi metylofenidat i jego metabolity ulegają dystrybucji pomiędzy osoczem (57%) a erytrocytami (43%). Metylofenidat i jego metabolity w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza (10-33%). Objętość dystrybucji po pojedynczym podaniu dożylnym wynosi 2,2 l/kg (2,65±1,1 l/kg dla d-metylofenidatu oraz 1,8±0,9 l/kg dla
l-metylofenidatu).

Eliminacja
Metylofenidat jest eliminowany z osocza ze średnim okresem półtrwania około 2 godzin. Średni klirens po podaniu pojedynczej dawki dożylnej wynosi 0,565 l/h/kg (0,40±0,12 l/h/kg dla d-metylofenidatu oraz 0,73±0,28 l/h/kg dla l-metylofenidatu). Po podaniu doustnym około 78-97% dawki jest wydalane z moczem w ciągu 48 do 96 godzin, a 1 do 3% dawki ulega wydaleniu z kałem w postaci metabolitów. W moczu stwierdza się jedynie niewielkie ilości (< 1%) metylofenidatu w postaci niezmienionej. Znaczna część dawki dożylnej (89%) jest eliminowana z moczem w ciągu 16 godzin, przypuszczalnie niezależnie od wartości jego pH, w postaci kwasu rytalinowego.
Brak jest widocznych różnic w farmakokinetyce metylofenidatu pomiędzy dziećmi z zespołami hiperkinetycznymi/ADHD a dorosłymi uczestnikami badań klinicznych. Właściwości farmakokinetyczne metylofenidatu nie były badane u dzieci poniżej 6 lat oraz pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Wydalanie kwasu rytalinowego przez nerki może zmniejszać się w przypadku zaburzeń czynności nerek. Duża ilość dawki jest wydzielana w moczu jako kwas 2-fenylo-2-piperydylooctowy (PPAA, 60-86%).

Cechy charakterystyczne u pacjentów:
Brak jest widocznych różnic w działaniu farmakokinetycznym metylofenidatu u nadmiernie ruchliwych dzieci oraz dorosłych zdrowych ochotników.
Dane na temat eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wskazują, że zaburzenia czynności nerek prawie nie wpływają na wydalanie nerkowe niezmetabolizowanego metylofenidatu. Jednak wydalanie nerkowe PPAA może być ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Ciąża – rozwój embrionalny/płodowy
Uważa się, że metylofenidat nie jest teratogenny u szczurów i królików. Toksyczność dla płodów (to znaczy całkowitą utratę miotu) i toksyczność u matki stwierdzano u szczurów przy dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Zawartość kapsułki:
Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Talk
Trietylu cytrynian
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Sodu laurylosiarczan
Symetykon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Metyloceluloza
Kwas sorbinowy
Indygotyna (E 132)
- Otoczka kapsułki:
Żelatyna
Erytrozyna (E 127)
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Woda oczyszczona
Błękit patentowy V (E 131)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30° C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC /Aluminium w tekturowym pudełku.
30 lub 50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37, 58638 Iserlohn
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12845

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2007.04.25

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO