

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medikinet CR 10 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Medikinet CR 20 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Medikinet CR 30 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Medikinet CR 40 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Medikinet CR 10 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 10 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 8,65 mg metylofenidatu.
Substancje pomocnicze: 127,14 mg – 145,42 mg sacharozy/kapsułkę

Medikinet CR 20 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 20 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 17,30 mg metylofenidatu.
Substancje pomocnicze: 114,65 mg – 131,13 mg sacharozy/kapsułkę

Medikinet CR 30 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 30 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 26,10 mg metylofenidatu.
Substancje pomocnicze: 69,6 mg – 79,61 mg sacharozy/kapsułkę

Medikinet CR 40 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 40 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 34,80 mg metylofenidatu.
Substancje pomocnicze: 92,8 mg – 106,14 mg sacharozy/kapsułkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Medikinet CR 10 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Bładofioletowo-białe kapsułki zawierające białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 20 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Bładofioletowe kapsułki zawierające białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 30 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Ciemnofioletowe, nieprzezroczyste wieczko i jasnoszary, nieprzezroczysty korpus zawierający białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 40 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Ciemnofioletowe, nieprzezroczyste wieczko i szary, nieprzezroczysty korpus zawierający białe i niebieskie peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Medikinet CR zalecany jest jako część pełnego programu leczenia Zespołu Nadpobudliwości Ruchowej z Deficytem Uwagi (ang. attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD), u dzieci powyżej 6 lat, gdy stosowanie wyłącznie innych środków terapeutycznych okaże się niewystarczające. Leczenie musi przebiegać pod nadzorem specjalisty od zaburzeń zachowania wieku dziecięcego. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z kryteriami DSM-IV lub zgodnie z wytycznymi w ICD-10.

Dodatkowe informacje mające na celu zapewnienie bezpiecznego stosowania produktu leczniczego:

Specyficzna etiologia tego zespołu jest nieznana, brak także pojedynczych badań diagnostycznych. Odpowiednia diagnoza wymaga zastosowania kryteriów medycznych, specjalistycznych psychologicznych, edukacyjnych oraz społecznych.

Pełny program leczenia obejmuje zwykle działania psychologiczne i społeczne i ma na celu ustabilizowanie dzieci z zespołem zachowań charakteryzującym się objawami, które mogą obejmować: przewlekłe zaburzenia w postaci krótkotrwałej koncentracji uwagi w wywiadzie, brak zdolności do koncentracji, niestabilność emocjonalna, impulsywność, pobudliwość o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, mało nasilone objawy neurologiczne i nieprawidłowości w zapisie EEG. Zdolność do uczenia się może być zaburzona lub nie. Leczenie preparatem Medikinet nie jest wskazane u wszystkich dzieci z tym zespołem. Decyzja o zastosowaniu tego produktu leczniczego musi być poprzedzona bardzo staranną oceną ciężkości objawów u dziecka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Medikinet CR przyjmuje się rano podczas lub po śniadaniu, w celu uzyskania wystarczająco długiego czasu działania preparatu i uniknięcia dużych, gwałtownych wzrostów jego stężenia w osoczu. Metylofenidat jest wchłaniany z preparatu Medikinet CR znacznie szybciej, gdy produkt leczniczy jest przyjmowany na czczo. W takim przypadku uwalnianie substancji czynnej może nie być wystarczająco przedłużone.

Preparat Medikinet CR składa się z komponentu o natychmiastowym uwalnianiu (50% dawki) i komponentu o modyfikowanym uwalnianiu (50% dawki). Dlatego preparat Medikinet CR 10 mg dostarcza dawkę 5 mg o natychmiastowym uwalnianiu oraz dawkę 5 mg o przedłużonym uwalnianiu chlorowodoru metylofenidatu. Część o przedłużonym uwalnianiu każdej dawki jest przeznaczona do zapewnienia pożądanej reakcji terapeutycznej aż do popołudnia, bez potrzeby stosowania dawki w ciągu dnia. Została zaplanowana tak, by osiągnąć stężenia terapeutyczne w osoczu przez okres około 8 godzin, który jest zgodny z okresem pobytu w szkole zamiast z całym dniem (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”). Na przykład: 20 mg preparatu Medikinet CR jest przeznaczone do zastąpienia 10 mg przyjmowanego ze śniadaniem oraz 10 mg w porze obiadu chlorowodoru metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu.

Dorośli: nie odpowiedni

Pacjenci w podeszłym wieku: nie odpowiedni

Dzieci (w wieku powyżej 6 lat) oraz młodzież

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Dostosowanie dawki:

Na początku leczenia metylofenidatem konieczne jest staranne dostosowanie dawki. Jest to zazwyczaj osiągane przez zastosowanie preparatu 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 5-10 mg na dobę, z zależności od obserwowanej tolerancji i stopnia skuteczności. Preparat Medikinet CR w dawce 10 mg raz na dobę może być stosowany od początku leczenia zamiast chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 mg podawanego dwa razy na dobę, gdy lekarz prowadzący stwierdzi, że dawkowanie dwa razy na dobę jest odpowiednie od samego początku a podawanie preparatu dwa razy na dobę jest niewykonalne.

Jeżeli dawki preparatu nie są możliwe do przyjęcia w tej mocy tabletek, dostępne są inne moce tego leku oraz inne leki zawierające metylofenidat.

Pacjenci aktualnie przyjmujący metylofenidat: pacjentom o ustalonym leczeniu preparatami chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić leczenie na preparat Medikinet CR o równorzędnej w miligramach dawce dobowej.

W wyniku zbyt szybkiego ustępowanie działania preparatu późnym południem lub wieczorem mogą powracać zaburzenia behawioralne i (lub) zaburzenia snu. W rozwiązaniu tego problemu może pomóc podanie małej dawki tabletki chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu o późnej porze tego dnia. Należy stosować schemat leczenia zapewniający zadowalającą kontrolę objawów przy najmniejszej całkowitej dawce dobowej.

Maksymalna dawka dobową chlorowodorku metylofenidatu wynosi 60 mg.

Nie należy stosować preparatu Medikinet CR u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Preparat Medikinet CR należy przyjmować rano w trakcie śniadania lub po nim.

Kapsułki mogą być połykane w całości, z niewielką ilością płynu, lub alternatywnie, można otworzyć kapsułkę a jej zawartość wsypać do małej ilości (łyżeczka do herbaty) musu jabłkowego i natychmiast zażyć, nie przechowywać do spożycia na później. Po przyjęciu zawartości kapsułki z musem jabłkowym należy popić to płynem, np. wodą. Kapsułek ani ich zawartości nie wolno rozgniatać ani żuć.

Leczenie podtrzymujące/przedłużone:

Długotrwałe stosowanie metylofenidatu nie zostało ocenione systematycznie w kontrolowanych badaniach klinicznych. Lekarz, który decyduje o stosowaniu preparatu Medikinet CR długotrwale u pacjentów z ADHD, powinien okresowo dokonywać powtórnej oceny użyteczności preparatu indywidualnie dla pacjenta, z okresami próbnymi odstawienia leku, by ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Poprawa może się utrzymywać nawet, gdy stosowanie preparatu jest tymczasowo albo trwale przerwane.

Uwaga: Jeżeli poprawa nie zostanie zaobserwowana po właściwym dostosowaniu dawkowania w okresie jednego miesiąca, należy przerwać stosowanie leku. Leczenie metylofenidatem powinno być okresowo przerywane w celu dokonania oceny stanu dziecka. Leczenie preparatem jest zazwyczaj przerywane podczas lub po okresie pokwitania.

4.3 Przeciwwskazania

Preparat Medikinet CR jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na metylofenidat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- u pacjentów ze znacznym lękiem, napięciem lub pobudzeniem, ponieważ stosowanie preparatu Medikinet może nasilać te objawy
- u pacjentów z jaskrą
- u pacjentów z nadczynnością tarczycy
- u pacjentów z tyreotoksykozą
- u pacjentów z ciężką dławicą piersiową
- u pacjentów z arytmia serca
- u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- u pacjentów z niewydolnością serca
- u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego
- u pacjentów, u których aktualnie występuje ciężka depresja, objawy psychiatryczne, psychopatologiczna struktura osobowości, agresją w wywiadzie lub skłonności samobójcze, ponieważ metylofenidat może nasilać te objawy
- u pacjentów ze stwierdzonym uzależnieniem lekowym lub alkoholizmem
- w połączeniu z nioselektywnymi nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jak również w ciągu minimum kolejnych 14 dni od przerywania stosowania tych preparatów (może prowadzić do przełomów nadciśnieniowych i hipertermii) (patrz punkt 4.5)
- u pacjentów z tikami ruchowymi, tikami u rodzeństwa lub zespołem Tourette'a rozpoznany u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- podczas ciąży (patrz punkt 4.6 i 5.3).
- podczas przedłużonej bezkwaśności żołądka z wartością pH powyżej 5,5 w wywiadzie, podczas przyjmowania antagonistów receptorów H_2 lub leczenia lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia: preparat Medikinet CR nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat z powodu braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Preparat Medikinet CR nie powinien być stosowany do leczenia ciężkiej egzogennej lub endogennej depresji.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że preparat Medikinet CR może nasilać objawy zaburzeń behawioralnych i zaburzeń myślenia dzieci z zaburzeniami psychiatrycznymi.

Preparat Medikinet CR należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką depresją lub myślami/skłonnościami samobójczymi, ze względu na ryzyko nasilenia tych objawów.

Dostępne dane kliniczne wskazują, że leczenie metylofenidatem w okresie dzieciństwa nie zwiększa prawdopodobieństwa uzależnienia w późniejszym wieku. Jednak należy to zawsze uważnie kontrolować w każdym indywidualnym przypadku

Długotrwałe nadużywanie metylofenidatu może prowadzić do wyraźnej tolerancji i uzależnienia psychicznego z zaburzeniami zachowania różnego stopnia. Mogą

wystąpić prawdziwe epizody psychotyczne, szczególnie podczas nadużywania leku podawanego pozajelitowo.

Wyboru pomiędzy leczeniem preparatem Medikinet CR albo preparatem zawierającym metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu należy dokonać na podstawie oceny indywidualnego przypadku, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących kontroli objawów w końcowej części dnia (patrz też punkt 4.2).

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

Środki ostrożności: Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane we wszystkich przypadkach ADHD. Można je rozważać wyłącznie po zebraniu pełnego wywiadu i ocenie. Decyzja o przepisaniu metylofenidatu zależy od oceny przez lekarza ciężkości objawów i ich powiązania z wiekiem dziecka, a nie tylko od obecności jednej lub więcej cech charakterystycznych nieprawidłowego zachowania. Gdy objawy te wiążą się z ostrą reakcją na stres, stosowanie metylofenidatu nie jest na ogół wskazane.

Podczas długotrwałego stosowania leków stymulujących u dzieci donoszono o zmniejszonym przyroście masy ciała oraz spowolnieniu wzrostu u dzieci. Zaleca się dokładne kontrolowanie parametrów wzrastania podczas przedłużonego leczenia metylofenidatem. Pacjenci, u których wzrost i przyrost masy ciała są mniejsze niż spodziewane, powinni czasowo przerwać stosowanie leku.

U wszystkich pacjentów przyjmujących metylofenidat, a szczególnie u osób z nadciśnieniem, należy kontrolować ciśnienie tętnicze w odpowiednich odstępach czasu.

Donoszono o nasileniu występowania tików ruchowych i słownych oraz zespołu Tourette'a. Dlatego zastosowanie leków stymulujących powinna poprzedzać ocena kliniczna tików i zespołu Tourette'a (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Z powodu potencjalnego zmniejszenia łaknienia związanego ze stosowaniem metylofenidatu, zaleca się ostrożność w przypadku występowania jadłowstrętu psychicznego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów niestabilnych emocjonalnie, takich jak osoby z uzależnieniem od leków lub alkoholizmem w wywiadzie, ponieważ pacjenci z tej grupy mogą zwiększać dawkowanie z własnej inicjatywy.

Istnieją kliniczne dowody, że metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, pacjentów z istniejącym uprzednio nieprawidłowym zapisem EEG bez napadów drgawkowych. W bardzo rzadkich przypadkach obniżenie progu drgawkowego może również występować u pacjentów bez napadów drgawkowych w wywiadzie i z brakiem uprzednich oznak napadów drgawkowych w zapisie EEG. Jeśli występują napady, należy przerwać stosowanie leku.

Nie ustalono dokładnie profilu bezpieczeństwa i skuteczności metylofenidatu podczas jego długotrwałego stosowania. Dlatego pacjentów wymagających długotrwałego leczenia należy starannie obserwować i okresowo wykonywać u nich badanie morfologii krwi z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi.

Zaleca się ścisłą obserwację po przerwaniu leczenia preparatem, w celu sprawdzenia, czy u pacjentów występują zarówno objawy depresyjne, jak i przewlekłej pobudliwości. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałej obserwacji.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem preparatu Medikinet CR u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować podczas leczenia skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3, punkt 4.6 i punkt 5.3).

Preparat zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Sport: produkt leczniczy zawiera metylofenidat, który może prowadzić do uzyskania dodatnich wyników testów na obecność substancji psychostymulujących w organizmie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na możliwość wystąpienia przełomów nadciśnieniowych preparat Medikinet CR jest przeciwwskazany u pacjentów leczonych (aktualnie lub w ciągu ostatnich 2 tygodni) nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

Ze względu na możliwy wzrost ciśnienia krwi, preparat Medikinet CR należy stosować ostrożnie ze środkami powodującymi zwężenie naczyń i wzrost ciśnienia krwi.

Nie wiadomo w jaki sposób metylofenidat może oddziaływać na stężenia w osoczu jednocześnie podawanych leków. Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu metylofenidatu i innych leków, w szczególności tych o wąskim indeksie terapeutycznym. Opisy przypadków wskazują, że metylofenidat może hamować metabolizm leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny, leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny). Równoczesne podawanie tych leków z metylofenidatem może wymagać zmniejszenia dawek tych leków. Może być konieczne dostosowanie dawkowania i kontrolowania stężeń leków w osoczu (lub, w przypadku kumaryny, czasu krzepnięcia) w przypadku rozpoczęcia lub przerwania jednoczesnego stosowania metylofenidatu.

Donoszono o ciężkich zdarzeniach niepożądanych, w tym przypadkach nagłej śmierci, podczas terapii skojarzonej z klonidyną, chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego połączenia. Bezpieczeństwo stosowania metylofenidatu w połączeniu z klonidyną lub innymi działającymi ośrodkowo antagonistami receptorów alfa-2 nie było systematycznie ocenione. Zgłaszano także możliwe interakcje z lekami przeciwpsychotycznymi (haloperydol i tiorydazyna).

Metylofenidat może też osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie guanetydyny.

Preparatu Medikinet CR nie wolno stosować w skojarzeniu z antagonistami receptorów H₂ lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, ponieważ może to prowadzić do szybszego uwalniania się całkowitej ilości substancji czynnej.

Alkohol może nasilać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego leków działających psychoaktywnie na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak

metrylofenidat. Dlatego podczas leczenia preparatem Medikinet CR pacjenci powinni unikać picia alkoholu.

Halogenowe środki do znieczulenia ogólnego: Istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia krwi podczas operacji. W przypadku planowanej operacji nie należy przyjmować metylofenidatu w dniu zabiegu.

4.6 Ciąża lub laktacja

Dane dotyczące stosowania metylofenidatu w trakcie ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na zdolność reprodukcji metylofenidatu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Stosowanie metylofenidatu podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Nie wiadomo, czy metylofenidat lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego, jednak ze względów bezpieczeństwa przy podejmowaniu decyzji czy przerwać karmienie piersią lub przerwać stosowanie leku należy wziąć pod uwagę znaczenie leku dla karmiących piersią matek.

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

Preparat Medikinet CR może spowodować zawroty głowy i senność. Ma to istotny wpływ na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu, obsługi maszyn lub wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących danych dotyczących częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nerwowość i bezsenność są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi występującymi na początku leczenia; objawy te można na ogół ograniczyć poprzez zmniejszenie dawkowania.

Zmniejszenie łaknienia także jest częste, jednak zazwyczaj przemijające.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, plamica małopłytkowa.

Zaburzenia serca:

Często: arytmia, kołatanie serca, tachykardia.

Rzadko: dławica piersiowa.

Bardzo rzadko: zatrzymanie akcji serca.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Bardzo rzadko: zespół Tourette'a

Zaburzenia okulistyczne:

Rzadko: zaburzenia akomodacji, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: ból brzucha, nudności i wymioty. Dolegliwości te występują na ogół na początku leczenia i mogą być łagodzone przez jednoczesne podawanie pokarmu. Suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: opóźnienie rozwoju w trakcie przedłużonego stosowania u dzieci.

Bardzo rzadko: nagły zgon

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby od zwiększenia aktywności aminotranferaz do śpiączki wątrobowej.

Badania diagnostyczne:

Często: zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca (zazwyczaj zwiększenie)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: zmniejszenie apetytu, zmniejszony przyrost masy ciała w trakcie przedłużonego stosowania u dzieci.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból stawów

Bardzo rzadko: skurcze mięśni

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, senność, dyskineza, bóle głowy, nadmierna ruchliwość.

Bardzo rzadko: drgawki, ruchy płasawiczko-atetotyczne,
Bardzo rzadko otrzymywano doniesienia o słabo udokumentowanym złośliwym zespole neuroleptycznym (NMS). W większości tych przypadków pacjenci otrzymywali inne, dodatkowe produkty lecznicze. Nie jest pewne, jaka była rola metylofenidatu w tych przypadkach.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo często: bezsenność, nerwowość.

Często: nienormalne zachowanie, agresja, pobudzenie, jądłowstręt, niepokój, depresja, drażliwość

Bardzo rzadko: omamy, zaburzenia psychotyczne, zachowania samobójcze (w tym dokonanie samobójstwa), tiki lub zaostrzenie wcześniej istniejących tików, przemijające obniżenie nastroju.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka., gorączka, bóle stawów.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, plamica małopłytkowa, złączające zapalenie skóry, utrwalona wysypka polekowa.

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo rzadko: zapalenie tętnicy mózgowej i (lub) zamknięcie tętnicy.

4.9 Przedawkowanie

Przy leczeniu pacjentów z przedawkowania należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie metylofenidatu z preparatu Medikinet CR.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Ostre przedawkowanie, głównie z powodu nadmiernej stymulacji ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, może powodować wymioty, pobudzenie, drżenia, hiperrefleksje, drgania mięśni, drgawki (po których może nastąpić śpiączka), euforię, stan splątania, omamy, majaczenia, nadmierne pocenie, uderzenia gorąca, ból głowy, bardzo wysoką gorączkę, tachykardię, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic i suchość błon śluzowych.

Leczenie zatrucia

Brak specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania preparatu Medikinet CR.

Leczenie polega na stosowaniu właściwych środków wspomagających, chroniących pacjenta przed samookaleczaniem się oraz bodźcami zewnętrznymi, które zwiększyłyby stopień nadmiernej stymulacji. Jeżeli objawy podmiotowe i przedmiotowe nie są zbyt ciężkie a pacjent jest przytomny, można rozważyć usunięcie treści żołądkowej poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Przed wykonaniem płukania żołądka w przypadku ciężkiego zatrucia należy podać starannie dobraną dawkę krótko działającego barbituranu.

Może być konieczna intensywna opieka medyczna w celu podtrzymania krążenia i oddychania. W przypadku wystąpienia bardzo wysokiej gorączki mogą być konieczne zabiegi schładzania organizmu od zewnątrz.

Skuteczność dializy otrzewnowej lub hemodializy pozaustrojowej przy przedawkowaniu metylofenidatu nie została określona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychostymulujące, leki stosowane w leczeniu ADHD i leki nootropowe; sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym

Kod ATC: N06BA04

Mechanizm działania: preparat Medikinet CR jest lekiem łagodnie stymulującym ośrodkowy układ nerwowy z bardziej zauważalnym wpływem na psychikę niż aktywność ruchową. Jego sposób działania u człowieka nie jest do końca zrozumiały. Jednak przypuszcza się, że działa poprzez stymulację korową oraz prawdopodobnie pobudzanie aktywującego tworów siatkowego.

Mechanizm wpływu preparatu Medikinet CR na psychikę i zachowanie u dzieci nie został jasno ustalony, ani też nie dowiedziono ostatecznie, jak preparat wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Przypuszcza się, że blokuje zwrotny wychwyt norpinefryny i dopaminy do pre-synaptycznego neuronu oraz zwiększa uwalnianie monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Preparat Medikinet CR jest mieszaniną racemiczną enancjomerów d- i l-treo metylofenidatu. Enancjomer d- jest bardziej aktywny farmakologicznie niż enancjomer l-.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Profil stężenia substancji czynnej preparatu Medikinet CR w osoczu wykazuje dwie fazy uwalniania: początkowa z ostrym wzniesieniem podobnie jak w tabletkach, oraz druga faza z występującym około 3 godzin później wzrostem stężenia, po którym następuje stopniowy spadek.

Po przyjęciu preparatu 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 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 metylofenidatu wchłaniana podczas podawania raz na dobę jest porównywalna z ilością wchłanianą podczas podawania dwa razy na dobę konwencjonalnych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

Preparat Medikinet CR łączy w sobie zalety szybkiego początku działania z bardzo wydłużoną fazą plateau.

Po podaniu pojedynczej dawki dobowej preparatu Medikinet CR 20 mg zmierzono następujące parametry farmakokinetyczne:

$C_{max} = 6,4 \text{ ng/ml}$, $t_{max} = 2,75 \text{ h}$, $AUC_{inf} = 48,9 \text{ ng.h.ml}^{-1}$ i $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$

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 preparatu Medikinet CR podanego zarówno z normalnym, jak i wysokokalorycznym śniadaniem. Krzywe osocza pokazują podobną ekspozycję pod względem ilości i zakresu wchłaniania

Przyjmowanie preparatu 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 preparatu Medikinet CR są podobne (bioekwiwalent) do wartości nienaruszonej kapsułki. Dlatego preparat Medikinet CR może być stosowany zarówno w postaci całej nienaruszonej kapsułki lub można otworzyć kapsułkę i, niezwłocznie po wysypaniu jej do musu jabłkowego lub innego podobnego pokarmu, połączyć jej zawartość bez żucia.

Wiek:

Farmakokinetyka preparatu Medikinet CR nie została zbadana u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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 ($2,65 \pm 1,1$ l/kg dla d-metylofenidatu oraz $1,8 \pm 0,9$ l/kg dla l-metylofenidatu).

Eliminacja

Metylofenidat jest eliminowany z osocza ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 2 godzin. Średni klirens po podaniu pojedynczej dawki dożylnej wynosi 0,565 l/h/kg ($0,40 \pm 0,12$ l/h/kg dla d-metylofenidatu oraz $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg dla l-metylofenidatu). Po podaniu doustnym około 78-97% dawki jest wydalone 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-fenilo-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 wydalenie nerkowe niezmetylozowanego metylofenidatu. Jednak wydalenie nerkowe PPAA może być ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie teratogenne metylofenidatu stwierdzono u dwóch gatunków zwierząt. Donoszono o rozszczepie kręgosłupa tylnego oraz wadach rozwojowych kończyn u królików, podczas gdy u szczurów stwierdzono niejednoznaczne oznaki indukowania deformacji kręgów.

Metylofenidat nie wpływał na zdolności reprodukcyjne ani płodność w małych wielokrotnościach (2-5 razy) dawki klinicznej.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

W badaniach nad rakotwórczym działaniem u szczurów i myszy, obejmujących cały okres życia zwierząt, zauważono jedynie wzrost liczby złośliwych nowotworów wątroby u samców myszy. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest nieznane.

Wyniki badań nad genotoksycznością leku nie wskazują na szczególne niebezpieczeństwo u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka
Żelatyna
Skrobia kukurydziana
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Talk
Trietylu cytrynian
Tytanu dwutlenek (E171)
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Sodu laurylosiarczan
Symetykon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Indygotyna (E 132)
Erytrozyna (E 127)
Metyloceluloza
Kwas sorbinowy
dodatkowo w Medikinet CR 10 mg i 20 mg: Błękit patentowy V (E 131)
dodatkowo w Medikinet CR 30 mg i 40 mg: Żelaza (II, III) tlenek (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

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

Pudełka zawierające 28, 30 lub 50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych, pakowanych w blistry PVC/PVDC/Al.

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

Medikinet CR 10 mg - 12844
Medikinet CR 20 mg - 12845
Medikinet CR 30 mg - 12846
Medikinet CR 40 mg - 12847

**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**

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008 -07- 17