

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medikinet CR 5 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Medikinet CR 10 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Medikinet CR 20 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Medikinet CR 30 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Medikinet CR 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Medikinet CR 50 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Medikinet CR 60 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Medikinet CR 5 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 5 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 4,35 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 63,57 mg – 72,71 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Medikinet CR 10 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 10 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 8,65 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 127,14 mg – 145,42 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Medikinet CR 20 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 20 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 17,30 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 114,65 mg – 131,13 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Medikinet CR 30 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 30 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 25,95 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 69,60 mg – 79,61 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Medikinet CR 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 40 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 34,60 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 92,80 mg – 106,14 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Medikinet CR 50 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 50 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 43,25 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 116,00 mg – 132,68 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Medikinet CR 60 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 60 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 51,90 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 139,20 mg – 159,22 mg sacharozy na kapsułkę o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardą

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Medikinet CR 5 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Biały, nieprzezroczysty korpus kapsułki/białe nieprzezroczyste wieczko (15,9 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 10 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Biały, nieprzezroczysty korpus kapsułki/fioletoworóżowe nieprzezroczyste wieczko (15,9 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 20 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Fioletoworóżowy, nieprzezroczysty korpus kapsułki/fioletoworóżowe nieprzezroczyste wieczko (15,9 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 30 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Jasnoszary, nieprzezroczysty korpus kapsułki/ciemnofioletowe nieprzezroczyste wieczko (15,9 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 40 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Szary, nieprzezroczysty korpus kapsułki/ciemnofioletowe nieprzezroczyste wieczko (18 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 50 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Fioletowy, nieprzezroczysty korpus kapsułki/ciemnofioletowe nieprzezroczyste wieczko (18,0 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

Medikinet CR 60 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Ciemnofioletowy, nieprzezroczysty korpus kapsułki/ciemnofioletowe nieprzezroczyste wieczko (19,4 mm), kapsułka zawiera białe i niebieskie peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Medikinet CR jest wskazany jako część całościowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz osób dorosłych, w przypadkach, kiedy inne środki zaradcze nie są wystarczające.

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu ADHD, takiego jak specjalista pediatra, psychiatra dzieci i młodzieży lub psychiatra osób dorosłych.

Specjalne uwagi dotyczące rozpoznawania ADHD u dzieci

Rozpoznanie powinno być zgodne z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD-10 i powinno opierać się na pełnym wywiadzie i ocenie stanu pacjenta. Rozpoznanie nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu obecności jednego lub kilku objawów.

Swoista etiologia tego zespołu chorobowego nie jest znana. Nie ma także pojedynczego testu diagnostycznego, który pozwalałby na postawienie rozpoznania ADHD. Właściwy proces diagnostyczny wymaga zastosowania zarówno medycznych, jak i innych specjalistycznych kryteriów diagnostycznych: psychologicznych, edukacyjnych i społecznych.

Całościowy program leczenia obejmuje zwykle działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne, a także farmakoterapię. Jego celem jest uzyskanie stabilizacji u dzieci z zespołem zaburzeń zachowania, który cechuje przewlekła niezdolność do skupienia uwagi na dłuższy czas, skłonność do rozproszenia uwagi, niestabilność emocjonalna, impulsywność, umiarkowana do ciężkiej nadaktywność, drobne objawy neurologiczne oraz nieprawidłowości w zapisie EEG. Mogą występować zaburzenia uczenia się, ale też mogą być one nieobecne.

Nie u wszystkich dzieci z ADHD wskazane jest leczenie metylofenidatem, a decyzja o zastosowaniu tego produktu leczniczego musi być oparta na bardzo dogłębnej ocenie stopnia ciężkości i przewlekłości występujących u dziecka objawów z uwzględnieniem jego wieku.

Zasadnicze znaczenie ma właściwe zastosowanie środków edukacyjnych. Zwykle konieczna jest także interwencja psychospołeczna. Dopiero gdy takie środki naprawcze okażą się niewystarczające, można na podstawie rygorystycznej oceny ciężkości występujących u dziecka objawów podjąć decyzję o przepisaniu leków pobudzających. Stosowanie metylofenidatu powinno odbywać się zawsze zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i z wytycznymi dotyczącymi rozpoznania oraz przepisywania produktu leczniczego.

Specjalne uwagi dotyczące rozpoznawania ADHD u osób dorosłych

Rozpoznanie powinno być zgodne z kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i powinno opierać się na pełnym wywiadzie i ocenie stanu pacjenta.

Nie jest znana specyficzna etiologia tego zespołu, nie ma też pojedynczego testu diagnostycznego, który pozwalałby na postawienie rozpoznania ADHD. U osób dorosłych z ADHD występują wzory objawów charakteryzujące się niepokojem, niecierpliwością i brakiem uwagi. Takie objawy jak nadpobudliwość mają tendencję do zmniejszania się wraz z wiekiem, prawdopodobnie z powodu dostosowania, neurorozwoju i samoleczenia. Bardziej widoczne są natomiast objawy związane z nieuwagą (brakiem uwagi) i mają większy wpływ na osoby dorosłe z ADHD. Rozpoznanie u osób dorosłych powinno obejmować szczegółowy wywiad z pacjentem w celu ustalenia aktualnych objawów. Do postawienia takiego rozpoznania wymagane jest uprzednie występowanie u pacjenta dziecięcego ADHD, co należy ustalić retrospektywnie (analizując akta pacjenta lub w razie ich braku, za pomocą odpowiednich i zorganizowanych instrumentów/wywiadów). Wskazane jest potwierdzenie danych przez osobę trzecią. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Medikinet CR, jeśli weryfikacja objawów dziecięcego ADHD jest niepewna. Występowanie jednego lub kilku objawów nie wystarczy do rozpoznania ADHD. Decyzja o zastosowaniu leku pobudzającego u osób dorosłych musi być oparta na bardzo dokładnej ocenie, a rozpoznanie może zostać postawione, jeśli występuje umiarkowane lub ciężkie upośledzenie funkcjonowania w co najmniej 2 obszarach (na przykład funkcjonowanie społeczne, związane z nauką i (lub) zawodowe) wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie musi zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu ADHD, takiego jak specjalista pediatra, psychiatra dzieci i młodzieży lub psychiatra osób dorosłych.

Badanie przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia:

Jeśli wymagają tego zalecenia obowiązujące w danym kraju, u osób dorosłych rozpoczynających stosowanie leku Medikinet CR przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest konsultacja kardiologa w celu sprawdzenia, czy nie występują przeciwwskazania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przed przepisaniem produktu leczniczego konieczne jest przeprowadzenie wyjściowej oceny układu krążenia pacjenta, włącznie z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi i tętna. Całościowy wywiad powinien obejmować informacje o stosowanych jednocześnie produktach leczniczych, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach lub objawach fizycznych i psychicznych, występujących w rodzinie przypadkach nagłej

śmierci z przyczyn kardiologicznych lub niewyjaśnionych, oraz dokładne pomiary wzrostu i masy ciała w okresie przed włączeniem leczenia, dokonane na wykresach wzrostu. (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia

W sposób ciągły należy monitorować wzrost, stan psychiczny i status krążeniowy pacjenta (patrz także punkt 4.4).

- Ciśnienie tętnicze krwi i tętno należy zapisywać na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
- Wzrost, masę ciała i poziom łaknienia u dzieci należy rejestrować nie rzadziej niż co 6 miesięcy i analizować w odniesieniu do wykresu wzrostu;
- U osób dorosłych należy regularnie zapisywać masę ciała;
- Pojawianie się zaburzeń psychicznych *de novo* lub nasilanie się wcześniej występujących zaburzeń psychicznych należy badać po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy i przy okazji każdej wizyty.

Należy zapewnić kontrolę nad pacjentami pod kątem ryzyka pozorowanego przyjmowania, niewłaściwego używania lub nadużywania metylofenidatu.

Dostosowywanie dawki

Aspekty ogólne:

- Należy zastosować schemat leczenia zapewniający satysfakcjonującą kontrolę objawów z zastosowaniem najmniejszej całkowitej dawki dobowej. Efekt działania jest widoczny w ciągu godziny od przyjęcia, jeśli dawka jest odpowiednio duża.
- Dzieci nie powinny przyjmować produktu leczniczego Medikinet CR zbyt późno rano, ponieważ może to powodować zaburzenia snu.
- Jeśli nie można uzyskać właściwego dawkowania z zastosowaniem produktu leczniczego tej mocy, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego lub inne produkty zawierające metylofenidat.

Dzieci

Na początku leczenia metylofenidatem konieczne jest ostrożne, stopniowe zwiększanie dawki.

Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. Zwykle stosuje się w tym celu produkt o natychmiastowym uwalnianiu podawany w dawkach podzielonych. Zalecana dobową dawką początkową wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę (np. podczas śniadania i obiadu), zwiększana w razie konieczności co tydzień o 5 do 10 mg na dobę, w zależności od obserwowanej tolerancji i stopnia skuteczności. Można też rozpocząć leczenie od zastosowania produktu Medikinet CR 10 mg raz na dobę zamiast chlorowodoru metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 mg podawanego dwa razy na dobę, jeśli lekarz prowadzący stwierdzi, że odpowiednie jest dawkowanie dwa razy na dobę już od początku leczenia, a podawanie produktu dwa razy na dobę jest niewykonalne.

Produkt leczniczy Medikinet CR zawiera składnik o natychmiastowym uwalnianiu (50% dawki) oraz składnik o uwalnianiu zmodyfikowanym (50% dawki). Dzięki temu, produkt leczniczy Medikinet CR 10 mg dostarcza natychmiast 5 mg chlorowodoru metylofenidatu oraz stopniowo uwalnia kolejne 5 mg. Składnik o wydłużonym uwalnianiu z każdej dawki podtrzymuje odpowiedź terapeutyczną do popołudnia, bez konieczności zastosowania dawki południowej. Został on opracowany w taki sposób, aby zapewniać terapeutyczne stężenie substancji czynnej w osoczu przez okres w przybliżeniu 8 godzin, co odpowiada raczej okresowi pobytu w szkole niż całej dobie (patrz punkt 5.2). Na przykład 20 mg produktu leczniczego Medikinet CR jest przeznaczone do zastąpienia 10 mg chlorowodoru metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu przyjmowanego ze śniadaniem oraz 10 mg w porze obiadu.

U pacjentów stosujących produkt zawierający chlorowodorek metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić go na produkt na Medikinet CR o równoważnej w miligramach dawce dobowej.

Jeśli działanie tego produktu leczniczego ustępuje zbyt wczesnym wieczorem, ponownie wystąpić mogą zaburzenia zachowania.

Mała dawka (5 mg) chlorowodorku metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu w tabletkach podana pod koniec dnia może rozwiązać ten problem. W takim przypadku należy rozważyć, czy odpowiednią kontrolę objawów nie osiągnąć, stosując schemat podawania metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Należy wziąć pod uwagę wszystkie argumenty za i przeciw stosowaniu wieczorem metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu wobec problemów z zasypianiem.

Nie powinno się kontynuować stosowania produktu leczniczego Medikinet CR, jeśli jest konieczne podawanie dodatkowej późnej dawki metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu, chyba że wiadomo, iż taka sama dodatkowa dawka była także konieczna w przypadku stosowania standardowego schematu leczenia produktem o natychmiastowym uwalnianiu przy równoważnej dawce przyjmowanej w porze śniadania/obiadu.

Należy zastosować schemat leczenia zapewniający satysfakcjonującą kontrolę objawów z zastosowaniem najmniejszej możliwej dawki dobowej.

Maksymalna dawka dobową chlorowodorku metylofenidatu u dzieci wynosi 60 mg.

Dorośli

Kontynuacja leczenia metylofenidatem

Osoby dorosłe, u których leczenie produktem leczniczym Medikinet CR w dzieciństwie i (lub) w okresie dojrzewania przynosiło wyraźne korzyści, mogą kontynuować leczenie produktem Medikinet CR po osiągnięciu wieku dorosłego, początkowo w takiej samej dawce dobowej (mg/dobę). Konieczne jest regularne kontrolowanie, czy – zależnie od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego – nie potrzebne jest lub możliwe dostosowanie dawkowania.

Dorośli nieleczeni uprzednio produktem leczniczym Medikinet CR

Każde leczenie metylofenidatem wymaga indywidualnego dostosowania dawki na podstawie skuteczności i tolerancji, ponieważ indywidualna odpowiedź może się znacznie różnić. Dlatego rozpoczęcie leczenia u osób dorosłych, którzy nie byli uprzednio leczeni produktem leczniczym Medikinet CR, wymaga ostrożnego dostosowywania dawki. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od możliwie najniższej dawki.

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę i może być zwiększana w razie konieczności co tydzień o 10 mg na dobę, w zależności od obserwowanej tolerancji i stopnia skuteczności. Całkowitą dawkę dobową należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe.

Celem indywidualnego dostosowywania dawki powinno być ustalenie najmniejszej dawki dobowej zapewniającej satysfakcjonującą kontrolę objawów.

W porównaniu do dzieci i młodzieży pacjenci dorośli mogą wymagać większej dawki dobowej w zależności od masy ciała pacjenta.

Maksymalna dawka dobową zależy od masy ciała pacjenta i nie może przekraczać 1 mg/kg masy ciała. Niezależnie od masy ciała nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 80 mg chlorowodorku metylofenidatu, ponieważ z badań klinicznych dysponujemy tylko ograniczonym doświadczeniem z dawkami dobowymi większymi niż 80 mg.

Leczenie długotrwale (trwające ponad 12 miesięcy)

Bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania metylofenidatu nie oceniano systematycznie w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie powinno i nie musi być bezterminowe. Leczenie metylofenidatem, w przypadku stosowania u dzieci z ADHD, można zwykle przerwać w czasie pokwitania lub po jego zakończeniu. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania tego produktu leczniczego u danego pacjenta, podejmując próby odstawienia produktu leczniczego, aby określić, jak pacjent funkcjonuje bez farmakoterapii. Zaleca się odstawienie metylofenidatu co najmniej raz w roku (u dzieci najlepiej w okresie wakacji), w celu dokonania oceny stanu pacjenta. Uzyskana poprawa może utrzymać się po okresowym lub trwałym odstawieniu produktu leczniczego.

Zmniejszenie dawki i odstawienie

Jeśli po odpowiednim dostosowaniu dawki w okresie jednego miesiąca objawy choroby nie słabną, leczenie musi zostać przerwane. W razie paradoksalnego zaostrzenia objawów lub wystąpienia innych poważnych działań niepożądanych, dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie.

Osoby w podeszłym wieku

Metylofenidat nie powinien być stosowany u osób w podeszłym wieku. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Metylofenidat nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Medikinet nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Medikinet nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Sposób podawania

Podawanie doustne.

Produkt leczniczy Medikinet CR należy przyjmować **z posiłkiem lub po posiłku**, aby uzyskać wystarczająco długi czas działania i uniknąć gwałtownych wzrostów stężenia substancji czynnej w osoczu. Chlorkowodorek metylofenidatu jest wchłaniany z produktu Medikinet CR znacznie szybciej, gdy ten produkt leczniczy jest przyjmowany na czczo. W takim przypadku uwalnianie substancji czynnej może nie być wystarczająco przedłużone. Z tego względu produktu leczniczego Medikinet CR nie należy przyjmować bez posiłku.

Dzieci

Produkt leczniczy Medikinet CR należy podawać w godzinach porannych, **w trakcie śniadania lub po nim**.

Dorośli

Produkt leczniczy Medikinet CR należy podawać w godzinach porannych i w porze obiadowej, **w trakcie posiłku lub po posiłku**.

Kapsułki można połykać w całości, popijając płynem. Można też kapsułkę otworzyć, jej zawartość wysypać do niewielkiej ilości (łyżka stołowa) tartego jabłka lub jogurtu i niezwłocznie podać. Produktu w takiej postaci nie wolno przechowywać w celu późniejszego podania. Peletki wysypane na tarte jabłko lub jogurt należy popić płynem, np. wodą. Kapsułek ani ich zawartości nie wolno rozgniatać ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jaskra
- Guz chromochłonny (phaeochromocytoma)
- W czasie stosowania nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub przez minimum 14 dni od odstawienia takich produktów leczniczych, z powodu ryzyka przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5)
- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza

- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej depresji, jądłowstrętu psychicznego/zaburzeń anorektycznych, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, schizofrenii albo zaburzeń psychopatycznych/osobowości chwiejnej emocjonalnie typu borderline
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej i epizodycznej (typ I) choroby afektywnej dwubiegunowej (która nie jest skutecznie kontrolowana)
- Istniejące wcześniej zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, choroba niedokrwienna serca, wrodzone wady serca powodujące znaczące zaburzenia hemodynamiczne, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych)
- Występujące wcześniej zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, anomalie naczyniowe, w tym zapalenia naczyń lub udar
- W wywiadzie: przedłużona bezkwaśność żołądka z wartościami pH powyżej 5,5 w czasie leczenia antagonistami receptora H_2 , inhibitorami pompy protonowej lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie u wszystkich pacjentów z ADHD wskazane jest leczenie metylofenidatem, a decyzja o zastosowaniu tego produktu leczniczego musi być oparta na bardzo dogłębnej ocenie stopnia ciężkości i przewlekłości występujących u pacjenta objawów. W przypadku rozważania leczenia dzieci ocena stopnia ciężkości i przewlekłości występujących u dziecka objawów powinna uwzględniać wiek dziecka (6-18 lat).

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy)

Nie oceniano systematycznie w kontrolowanych badaniach klinicznych bezpieczeństwa ani skuteczności długotrwałego stosowania metylofenidatu. Leczenie z zastosowaniem metylofenidatu nie powinno i nie musi być bezterminowe. 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 obserwować stanu układu krążenia, wzrost (dzieci), masę ciała, łaknienie, pojawienie się *de novo* lub pogorszenie dotychczasowych zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne objęte obowiązkiem monitorowania to m.in.: ruchowe i wokalne tiki, agresywne i wrogie zachowanie, podniecenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna perseweracja.

Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania tego produktu leczniczego u danego pacjenta, podejmując próby odstawienia leczenia w celu określenia, jak pacjent funkcjonuje bez farmakoterapii. Zaleca się odstawienie metylofenidatu co najmniej raz w roku (u dzieci najlepiej w okresie wakacji), aby ocenić stan pacjenta. Uzyskana poprawa może utrzymać się po okresowym lub trwałym odstawieniu produktu leczniczego.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Metylofenidat nie powinien być stosowany u osób w podeszłym wieku. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Metylofenidat nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności tego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

Stan układu krążenia

W przypadku pacjentów, u których rozważa się terapię lekami pobudzającymi, należy zebrać dokładny wywiad (łącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym przypadków nagłej śmierci z przyczyn sercowych lub niewyjaśnionych, oraz komorowych zaburzeń rytmu) oraz przeprowadzić badania fizykalne pod kątem obecności chorób serca i skierować pacjenta na dalsze badania kardiologiczne, jeśli taka wstępna ocena wskazuje na obecną lub przebytą chorobę serca. Pacjentów, u których podczas leczenia metylofenidatem

wystąpią takie objawy jak: kołatanie serca, wyjątkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie, duszność lub inne objawy mogące sugerować chorobę serca, należy niezwłocznie poddać specjalistycznemu badaniu kardiologicznemu.

Analiza danych z badań klinicznych nad metylofenidatem stosowanym u dzieci i młodzieży z ADHD wykazała u tych pacjentów częste podwyższenie o więcej niż 10 mm Hg skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości obserwowanych w grupie kontrolnej. Zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zaobserwowano również w danych z badań klinicznych u dorosłych pacjentów z ADHD.

Nie są znane krótko- ani długookresowe kliniczne konsekwencje takich objawów krążeniowych u dzieci i młodzieży. Nie można jednak wykluczyć wystąpienia powikłań klinicznych w związku z oddziaływaniami obserwowanymi w badaniach klinicznych. **Zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, u których zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub tętna może stanowić przyczynę pogorszenia się stanu chorób zasadniczych.** Choroby, przy których obecności leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane wymieniono w punkcie 4.3.

Należy starannie sprawdzać stan układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie tętnicze krwi i tętno należy zapisywać na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy. Metylofenidat należy odstawić u leczonych pacjentów z powtarzającą się tachykardią, arytmia lub podwyższonym skurczowym ciśnieniem krwi (>95 percentyla) i rozważyć skierowanie do kardiologa.

W przypadku niektórych zaburzeń układu krążenia stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane, **chyba że kardiolog wyrazi na nie zgodę (patrz punkt 4.3).**

Nagła śmierć i wcześniejsze nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne zaburzenia serca

Odnotowano przypadki nagłej śmierci sercowej w związku ze stosowaniem środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy w zwyczajowo stosowanej dawce u pacjentów, z których niektórzy wykazywali nieprawidłową budowę serca lub inne poważne choroby serca. Chociaż niektóre poważne choroby serca same z siebie mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci, nie zaleca się stosowania środków pobudzających u dzieci i młodzieży z potwierdzonymi 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.

Dorośli

U osób dorosłych przyjmujących leki pobudzające w zwykłych dawkach z powodu ADHD zgłaszano przypadki nagłych zgonów, udarów mózgu i zawałów serca. Chociaż rola leków stymulujących w tych przypadkach u osób dorosłych nie jest znana, u osób dorosłych istnieje większe niż u dzieci prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich strukturalnych zaburzeń serca, kardiomiopatii, ciężkich zaburzeń rytmu serca, choroby wieńcowej lub innych ciężkich problemów kardiologicznych. Dorośli z takimi zaburzeniami również nie powinni być leczeni lekami pobudzającymi.

Nieprawidłowe stosowanie a zdarzenia sercowo-naczyniowe

Nieprawidłowe stosowanie leków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy może być związane z nagłą śmiercią lub innymi poważnymi, niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Zaburzenia krążenia mózgowego

Choroby naczyniowo-mózgowe, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane, wymieniono w punkcie 4.3. Pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak: choroby układu krążenia 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. Niewiele wskazuje na to, by możliwe było zidentyfikowanie pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia tej choroby. Dopiero wystąpienie początkowych objawów może stanowić pierwszą wskazówkę co do

leżącego u podłoża problemu klinicznego. Wczesne rozpoznanie, oparte na wysokim prawdopodobieństwie, może umożliwić natychmiastowe wycofanie metylofenidatu i wczesne leczenie choroby podstawowej. Z tego względu, rozpoznanie takie należy brać pod uwagę u każdego pacjenta, u którego w toku leczenia metylofenidatem pojawiają się objawy neurologiczne wskazujące na niedokrwienie mózgu. Objawami takimi mogą być: silny ból głowy, drętwienie, osłabienie, porażenie, zaburzenia koordynacji, widzenia, mowy, języka lub pamięci.

Leczenie metylofenidatem nie jest przeciwwskazane u pacjentów z mózgowym porażeniem połowicznym.

Priapizm

W związku ze stosowaniem metylofenidatu zgłaszano przypadki długotrwałych i bolesnych erekcji, głównie w związku ze zmianą schematu leczenia metylofenidatem. Jeśli u pacjenta występują nieprawidłowo długotrwałe lub częste erekcje, powinien on natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza.

Zaburzenia psychiczne

Częste jest współwystępowanie zaburzeń psychicznych i ADHD, i należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu produktów pobudzających. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem należy ustalić, czy u pacjenta występowały wcześniej zaburzenia psychiatryczne, oraz ustalić historię rodzinną występowania takich zaburzeń (patrz punkt 4.2). W razie pojawienia się nowych objawów psychicznych lub zaostrzenia zaburzeń wcześniejszych, nie należy stosować metylofenidatu, chyba że korzyści związane z jego zastosowaniem przeważają nad ryzykiem dla pacjenta.

Pojawianie się lub nasilanie zaburzeń psychicznych należy monitorować po każdej zmianie dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty; odpowiednim postępowaniem może być przerwanie 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 zwyczajowych dawkach może wywoływać związane z leczeniem objawy psychotyczne (omamy wzrokowe/czuciowe/słuchowe oraz urojenia) lub objawy manii u pacjentów bez wcześniejszej psychozy lub manii w wywiadzie (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę ich możliwy przyczynowy związek z metylofenidatem; właściwe może być przerwanie leczenia.

Zachowania agresywne i wrogie

Leczenie lekami pobudzającymi może wywoływać lub nasilać agresję lub wrogie zachowania. Pacjentów leczonych metylofenidatem należy monitorować pod kątem pojawienia się lub nasilenia zachowań agresywnych lub wrogich na początku leczenia oraz po każdej zmianie dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty. Jeśli u pacjenta występują zmiany w zachowaniu, lekarz powinien ocenić, czy nie należy dostosować schematu leczenia, pamiętając, że właściwe może być zmniejszenie lub zwiększenie dawki. Można rozważyć przerwanie leczenia.

Sklonności samobójcze

Pacjenci, u których podczas leczenia ADHD pojawiają się myśli lub zachowania samobójcze, powinni zostać natychmiast zbadani przez lekarza prowadzącego. Należy zwrócić uwagę na zaostrzenie podstawowej choroby psychicznej i możliwy wpływ na to leczenia metylofenidatem. Konieczne może być leczenie podstawowej choroby psychicznej. Należy także rozważyć ewentualne odstawienie metylofenidatu.

Tiki

Stosowanie metylofenidatu wiąże się z powstawaniem nowych lub zaostrzeniem istniejących tików ruchowych i werbalnych. Opisywano także pogorszenie stanu pacjenta w przebiegu zespołu Tourette'a (patrz punkt 4.8). Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną

kliniczną dotyczącą występowania tików lub zespołu Tourette’a. Podczas leczenia metylofenidatem pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem pojawienia się lub nasilenia tików. **Kontrolę należy przeprowadzać po każdej zmianie dawki, a następnie nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty.**

Lęk, pobudzenie lub napięcie

U pacjentów leczonych metylofenidatem zgłaszano stany lękowe, pobudzenie, napięcie (patrz punkt 4.8). Stosowanie metylofenidatu związane jest z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy ocenić klinicznie, czy stany takie nie występują. Pacjentów **należy regularnie monitorować pod względem pojawienia się lub nasilenia takich objawów w trakcie leczenia, po każdej zmianie dawki i następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty.**

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej

Szczególną ostrożność należy zachować, stosując metylofenidat u 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 u takich pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem, pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji należy poddać odpowiednim badaniom przesiewowym w celu ustalenia, czy występuje u nich ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej; badania takie powinny obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny, włącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym samobójstw, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji. **Ścisłe, ciągłe monitorowanie takich pacjentów ma zasadnicze znaczenie (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne” i punkt 4.2). Obserwację pod kątem objawów należy przeprowadzać po każdej zmianie dawki, a następnie nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty.**

Wzrastanie i masa ciała

Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie szybkości zwiększania masy ciała i opóźnienie wzrastania. Podczas leczenia metylofenidatem zgłaszano zmniejszenie masy ciała u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wpływ metylofenidatu na ostateczny wzrost i masę ciała nie jest obecnie znany i jest przedmiotem badań.

Podczas leczenia metylofenidatem należy monitorować wzrastanie. Wzrost, masę ciała oraz łaknienie u dzieci należy odnotowywać w karcie rozwoju nie rzadziej niż co 6 miesięcy. U pacjentów, którzy nie rosną lub przyrosty ich masy ciała i wzrostu nie odpowiadają oczekiwaniom, konieczne może być przerwanie leczenia. Należy regularnie kontrolować masę ciała u osób dorosłych.

Ataki padaczkowe

Należy zachować ostrożność stosując metylofenidat u pacjentów chorujących na padaczkę. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z wcześniej występującymi napadami drgawek, u pacjentów z wcześniejszymi nieprawidłowościami w zapisie EEG bez występowania drgawek i, rzadko, u pacjentów bez drgawek w wywiadzie i bez nieprawidłowości w zapisie EEG. Jeśli napady drgawek staną się częstsze lub zaczną się pojawiać, metylofenidat należy odstawić.

Nadużycie, niewłaściwe użycie i pozorowane stosowanie

Należy uważnie obserwować pacjentów ze względu na ryzyko pozorowanego przyjmowania, niewłaściwego używania lub nadużywania metylofenidatu.

Należy zachować ostrożność stosując metylofenidat u pacjentów z rozpoznany uzależnieniem od alkoholu lub leków, ze względu na potencjalne nadużywanie, niewłaściwe stosowanie, bądź pozorowane stosowanie produktu leczniczego.

Przewlekłe nadużywanie metylofenidatu może doprowadzić do znacznej tolerancji i uzależnienia psychicznego, czemu towarzyszą różnego stopnia zaburzenia zachowania. Pojawiać się mogą poważne epizody psychiatryczne, zwłaszcza w odpowiedzi na nadużywanie pozajelitowe.

Wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka nieprawidłowego przyjmowania produktu leczniczego (takich jak współistniejące zaburzenia buntownicze, zaburzenia zachowania lub choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie to czynniki, które powinny być brane pod uwagę podczas wyboru terapii ADHD. Zaleca się ostrożność w przypadku emocjonalnie niestabilnych pacjentów, takich jak osoby z historią uzależnienia od alkoholu bądź leków, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkowanie.

W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nadużywania substancji, stosowanie metylofenidatu i innych środków pobudzających może być niewłaściwe i należy rozważyć leczenie inne niż pobudzające.

Odstawienie

W czasie odstawiania produktu leczniczego wymagany jest staranny nadzór, ponieważ przerwanie podawania produktu leczniczego może ujawnić depresję, jak również przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałej obserwacji.

W przypadku pacjentów nadużywających produktu, wymagany jest staranny nadzór w czasie jego odstawiania, ponieważ możliwe jest wystąpienie ciężkiej depresji.

Zmęczenie

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

Wybór postaci metylofenidatu

Lekarz specjalista powinien dobrać odpowiednią postać farmaceutyczną metylofenidatu, indywidualnie dla konkretnego pacjenta i w zależności od wymaganego czasu trwania działania farmakologicznego. U osób dorosłych należy stosować tylko Medikinet CR.

Należy zachować ostrożność jeśli postaci długo działające metylofenidatu są stosowane wymiennie, w związku z różnicami w częstości dawkowania tych postaci, stosowania z jedzeniem i osiąganym stężeniem produktu leczniczego w osoczu krwi.

Badania przesiewowe na obecność leków

Ten produkt leczniczy zawiera metylofenidat, który może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych na obecność amfetaminy. W szczególności dotyczy to immunologicznych testów przesiewowych.

Sportowcy muszą być świadomi, że ten produkt leczniczy może powodować pozytywne wyniki testów antydopingowych.

Niewydolność nerek lub wątroby

Brak doświadczeń dotyczących stosowania metylofenidatu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Skutki hematologiczne

Długookresowe bezpieczeństwo leczenia metylofenidatem nie jest w pełni ustalone. W razie wystąpienia leukopenii, małopłytkowości, niedokrwistości lub innych nieprawidłowości, w tym wskazujących na poważne zaburzenia czynności nerek i wątroby, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe i jaskra

Istnieją doniesienia o podwyższonym ciśnieniu wewnątrzgałkowym (*ang. intraocular pressure, IOP*) i jaskrze (w tym jaskrze z otwartym kątem przesączania i jaskrze z zamkniętym kątem przesączania) związanych z leczeniem metylofenidatem (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować, aby w przypadku wystąpienia objawów sugerujących podwyższone IOP i jaskrę skontaktowali się z lekarzem. W przypadku zwiększenia IOP należy skonsultować się z okulistą i rozważyć odstawienie metylofenidatu (patrz

punkt 4.3). Zaleca się obserwację okulistyczną pacjentów z występowaniem w przeszłości podwyższonego IOP.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Substancja pomocnicza: Sacharoza

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Substancja pomocnicza: Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie wiadomo, jak metylofenidat może wpływać na osoczowe stężenie jednocześnie podawanych produktów leczniczych. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności w stosowaniu metylofenidatu z innymi produktami leczniczymi, szczególnie z tymi o wąskim zakresie terapeutycznym.

Metylofenidat nie jest metabolizowany przez cytochrom P450 w stopniu istotnym klinicznie. Aktywatory i inhibitory cytochromu P450 nie powinny więc mieć istotnego wpływu na farmakokinetykę metylofenidatu. Także na odwrót, enancjomery d- i l- metylofenidatu nie powinny hamować w sposób znaczący cytochromu P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A.

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

Interakcje farmakodynamiczne

Stosowanie z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi

Metylofenidat może obniżać skuteczność substancji czynnych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie z produktami leczniczymi, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych metylofenidatem i jakimikolwiek innymi substancjami czynnymi, które także mogą podwyższać ciśnienie tętnicze krwi (patrz również akapity na temat zaburzeń krążenia i naczyniowo-mózgowych w punkcie 4.4).

Z powodu możliwości wystąpienia 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 psychoaktywnych substancji czynnych, w tym metylofenidatu, na ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku bardzo wysokiego stężenia alkoholu profil kinetyczny może zmienić się na zbliżony do wzorca dla leku o natychmiastowym uwalnianiu. Dlatego zaleca się pacjentom powstrzymywanie się od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

Stosowanie z chlorowcopochodnymi środkami znieczulającymi

Istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca w trakcie zabiegu chirurgicznego. W wypadku planowego zabiegu, nie należy używać metylofenidatu w dniu operacji.

Stosowanie z ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 (np. klonidyna)

Zgłaszano poważne działania niepożądane, łącznie z nagłym zgonem, podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z klonidyną. Bezpieczeństwo stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną czy innymi ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 nie było przedmiotem systematycznej oceny.

Stosowanie z substancjami czynnymi o działaniu dopaminergicznym

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania metylofenidatu w skojarzeniu z substancjami czynnymi o działaniu dopaminergicznym, w tym z substancjami przeciwpsychotycznymi. Ponieważ dominującym działaniem metylofenidatu jest zwiększanie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy, toteż 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), może dojść do interakcji farmakodynamicznych.

Stosowanie z innymi lekami

Nie wolno stosować produktu leczniczego Medikinet CR jednocześnie z antagonistami receptora H₂, inhibitorami pompy protonowej lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, aby nie doszło do szybszego uwolnienia całej substancji czynnej zawartej w kapsułce.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z dużego badania kohortowego dotyczącego około 3 400 kobiet narażonych na działanie produktu leczniczego w pierwszym trymestrze ciąży, nie świadczą o zwiększeniu ryzyka wad wrodzonych ogółem. Stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych serca (zbiorcze skorygowane ryzyko względne: 1,3; 95% CI: 1,0–1,6), odpowiadające 3 dodatkowym urodzeniom dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi serca na 1 000 kobiet przyjmujących metylofenidat w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z ciążami, w czasie których nie stosowano produktu leczniczego.

Istnieją spontaniczne zgłoszenia występowania 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).

Nie zaleca się stosowania metylofenidatu podczas ciąży, chyba że z oceny klinicznej wynika, że przerwanie terapii stanowiłoby większe zagrożenie dla przebiegu ciąży.

Karmienie piersią

Metylofenidat przenika do mleka kobiet karmiących piersią, leczonych tym produktem leczniczym.

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

W oparciu o ocenę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania metylofenidatu dla karmiącej matki należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/czasowym wstrzymaniu leczenia metylofenidatem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu metylofenidatu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metylofenidat poprawia uwagę. Niemniej jednak metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, włącznie z zaburzeniami akomodacji oka, podwójnym widzeniem, niewyraźnym widzeniem, omamy i inne działania niepożądane ze strony OUN (patrz punkt 4.8). Medikinet CR może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i doradzić, by w razie ich wystąpienia unikali podejmowania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu produktu leczniczego Medikinet CR do obrotu, a także zgłaszane dla innych produktów zawierających chlorowodorek metylofenidatu. Jeżeli częstość działania niepożądanego produktu leczniczego Medikinet CR i innego produktu były różne, uwzględniono wyższą obserwowaną częstość z obu baz danych. Tabela oparta jest na danych dotyczących dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie nosogardzieli	Zapalenie żołądka i jelit			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Leukopenia [#] , małopłytkowość, niedokrwistość [#] , płamica małopłytkowa	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			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*	Zmniejszenie łaknienia**	Jadłowstręt, umiarkowane zmniejszenie masy ciała i wzrostu w czasie przedłużonego stosowania u dzieci*				
Zaburzenia psychiczne*	Bezsennaść, nerwowość	Nietypowe zachowania, agresja*, labilność emocjonalna, pobudzenie*, jadłowstręt, lęk*, depresja*, drażliwość, niepokój**, zaburzenia snu, zmniejszenie libido, napady lęku***, stres***, bruksizm***	Nadmierna czujność, omamy słuchowe, wzrokowe i czuciowe*, zmiany nastroju, wahania nastroju, złość, myśli samobójcze*, płaczliwość, zaburzenia psychotyczne*, tiki* lub pogorszenie istniejących już tików w zespole Tourette'a*, napiecie***	Mania*, dezorienta- cja, zaburzenia libido, zaburzenia obsesyjno- kompulsyj- ne (w tym trichotillo- mania i dermatillo- mania)	Próby samobójcze (także dokonane samobójstwo)*, przemijający nastój depresyjny*, nietypowe myślenie, apatia	Urojenia*, zaburzenia myślenia*, stany splątania, uzależnienie, słowotok, przypadki nadużywania i uzależnienia zgłaszano częściej dla postaci leku o natychmias- towym uwalnianiu

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drżenie**, senność, zawroty głowy, dyskineza, hiperaktywność psychoruchowa	Sedacja, akatyzyja***		Drgawki, ruchy choreoatetyczne, przemijające niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS; zgłoszenia słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali również inne produkty lecznicze, więc rola metylofenidatu nie jest jasna).	Zaburzenia naczyniowo-mózgowe* (w tym zapalenia naczyń, krwotoki mózgowe, udary naczyniowe mózgu, zapalenie tętnic mózgowych, zatory naczyń mózgowych), napady drgawkowe typu grand mal*, migrena, parestezje [§] , afazja [§] , dysfemia
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka [§]	Trudności w akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika						Szumy w uszach [§]
Zaburzenia serca*		Tachykardia**, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca	Ból w klatce piersiowej	Dusznicza bolesna	Zatrzymanie krążenia, zawał mięśnia sercowego	Tachykardia nadkomorowa, bradykardia, skurcze dodatkowe komór, skurcze dodatkowe, dyskomfort w okolicy serca [§]
Zaburzenia naczyniowe*		Nadciśnienie tętnicze krwi, obwodowe marznięcie**			Zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, objaw Raynauda	Uderzenia gorąca [§] , zaczerwienienie twarzy [§]

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, ból gardła i krtani, duszność**				Ból części ustnej gardła ^s , krwawienie z nosa ^s ,
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności**, suchość w jamie ustnej**	Ból brzucha, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty - zwykle na początku leczenia i może je łagodzić równoczesne przyjmowanie pokarmu, dyspepsja***, ból zębów***	Zaparcia			Odruchy wymiotne ^s
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Wzrost aktywności enzymów wątrobowych		Zaburzenia czynności wątroby, w tym śpiączka wątrobowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierna potliwość**, łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka,	Obrzęk naczyń i rucho- wy, stany pęcherzowe, złuszczenie się naskórka	Wysypka plamkowa, rumień	Rumień wielopostacio- wy, złuszczone zapalenie skóry, stała wysypka polekowa	Sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	Ból mięśni, drgawki mięśni, sztywność mięśni***		Skurcze mięśni	Szczękoś- cisk***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz			Nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekoma- stia		Zaburzenia erekcji, priapizm, intensywne i długotrwałe erekcje, ból piersi ^s

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, opóźnienie wzrostu w przypadku przedłużonego stosowania u dzieci*, uczucie wewnętrznego niepokoju***, zmęczenie***, pragnienie***			Nagła śmierć sercowa*	Wysoka gorączka, zaburzenia uwagi [§] , objawy grypopodobne [§] , astenia [§] , pragnienie [§] , dyskomfort w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne		Zmiany ciśnienia tętniczego krwi i tętna (zwykle zwiększenie)*, zmniejszenie masy ciała*	Szmery w sercu*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba białych krwinek	Zwiększenie aktywności hormonu stymulującego o tarczycę we krwi [§]
Okoliczności społeczne						Napięcie (stres) w kontaktach z partnerem [§] , napięcie (stres) w rodzinie [§]

* patrz punkt 4.4

** Niepożądane działania produktu leczniczego w badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów, u których notowano większą częstość występowania niż u dzieci i młodzieży.

*** Na podstawie częstości określonej w badaniach ADHD z udziałem osób dorosłych (nie zgłaszano przypadków występowania w badaniach z udziałem dzieci).

§ Częstość ustalona na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych, a nie na podstawie danych z badań przeprowadzonych u dzieci i młodzieży; może mieć również znaczenie w przypadku dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Lecząc pacjentów, u których nastąpiło przedawkowanie, należy wziąć pod uwagę opóźnione uwalnianie metylofenidatu z produktu leczniczego Medikinet CR.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Głównie z powodu nadmiernego pobudzenia ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, ostre przedawkowanie 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, suchość błon śluzowych i rabdomiolizę.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum w razie przedawkowania produktu leczniczego Medikinet CR.

Leczenie obejmuje stosowanie odpowiednich środków o charakterze wspomagającym.

Konieczne jest chronienie pacjenta przed samookaleczeniem 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 aktywnego i środków przeczyszczających. W razie ciężkiego zatrucia, przed wykonaniem płukania żołądka należy podać ostrożnie zwiększane dawki benzodiazepiny.

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

Nie ustalono skuteczności dializy otrzewnowej i hemodializy pozaustrojowej w leczeniu przedawkowania chlorowodoru metylofenidatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Produkt leczniczy 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 układu siatkowatego.

Mechanizm wpływu produktu leczniczego Medikinet CR na psychikę i zachowanie u pacjentów nie został wyjaśniony, ani też nie dowiedziono ostatecznie, jak produkt leczniczy wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Przypuszcza się, że blokuje on zwrotny wychwyt norepinefryny i dopaminy do presynaptycznego neuronu oraz zwiększa uwalnianie monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Produkt leczniczy Medikinet CR jest mieszaniną racemiczną enancjomerów d- i l-treo metylofenidatu. Enancjomer d- jest bardziej aktywny farmakologicznie niż l-enancjomer.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Po dopuszczeniu do stosowania w leczeniu ADHA u dzieci, produkt leczniczy Medikinet CR był poddawany badaniom u osób dorosłych w ramach dwóch randomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Do badania EMMA (1) włączono 363 pacjentów, którzy byli leczeni przez okres 24 tygodni. W badaniu QUMEA (2) przez łączny czas wynoszący 20 tygodni leczono 162 pacjentów. Po zakończeniu trwającej 8 tygodni fazy podwójnie zaślepionej badania, wszyscy pacjenci byli przez kolejnych 12 tygodni leczeni produktem leczniczym Medikinet CR w ramach fazy otwartej. Głównym parametrem docelowym w obu badaniach było zmniejszenie wyniku punktowego WRI (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Pomiary dokonywane były w tygodniu 24 (badanie 1) lub tygodniu 8 (badanie 2). Dawka dobową była zwiększana indywidualnie, zależnie od skuteczności i tolerancji, w odstępach tygodniowych, począwszy od dawki 10 mg na dobę, (badanie 1) lub dawki 0,5 mg/kg masy ciała (badanie 2). Nie należało przekraczać dawki 60 mg na dobę (badanie 1) lub 1 mg/kg mc. (badanie 2). W pierwszym badaniu przeciętna dawka metylofenidatu w punkcie końcowym była mniejsza niż w drugim badaniu: 0,55 mg/kg mc. (podawana dawka dobową minimalna 10 mg, maksymalna 60 mg) w porównaniu do 0,9 mg/kg mc. (podawana dawka dobową minimalna 20 mg, maksymalna 120 mg). Obliczenia wskazały na większy efekt dla całej badanej populacji w przypadku podawania większej dawki przeciętnej (0,9 mg/kg mc.), co miało miejsce w badaniu QUMEA. W badaniach klinicznych zdobyto tylko ograniczone doświadczenie z dawkami dobowymi ponad 80 mg, ponieważ tylko 2 pacjentów leczonych było z zastosowaniem dawki 120 mg na dobę.

Zależności pomiędzy dawką a płcią

Wyniki pierwszego badania (EMMA) ujawniły możliwość istnienia swoistych dla płci różnic w odpowiedzi na metylofenidat i nie można wykluczyć możliwości uzyskiwania korzystnego oddziaływania leczniczego u kobiet po mniejszych dawkach produktu leczniczego. U mężczyzn w badaniu tym wykazano skuteczność wyłącznie najwyższego zakresu dawkowania metylofenidatu > 0,7 mg/kg mc. U kobiet natomiast produkt leczniczy był skuteczny nawet w niskim (< 0,3 mg/kg mc.) i średnim (0,3 - 0,7 mg/kg mc.) zakresie dawkowania. W odniesieniu do zmniejszenia objawów, u kobiet z grupy otrzymującej dużą dawkę produktu leczniczego nie wykazano znaczącego oddziaływania, a pod względem odsetka uzyskanych odpowiedzi, skuteczność była porównywalna z obserwowaną w grupach otrzymujących mniejsze dawki.

W drugim badaniu (QUMEA) nie można było wiarygodnie potwierdzić występowania takich efektów swoistych dla płci. Nie zastosowano bowiem dawki z niskiego zakresu, a dawkę średnią podano jedynie nielicznym pacjentom. W grupie osób otrzymujących dużą dawkę produktu leczniczego, u kobiet odsetek odpowiedzi był znacząco wyższy w grupie otrzymującej aktywny lek niż grupie otrzymującej placebo. W przypadku mężczyzn uzyskano wynik nieistotny statystycznie. W odniesieniu do głównego parametru docelowego (zmniejszenia wyniku punktowego WRI w tygodniu 8.), uzyskano znaczące zmniejszenie wyniku, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Dla całej populacji badanej uzyskano następujące dane:

W odniesieniu do zmniejszenia całkowitego wyniku punktowego WRI w badaniu EMMA, zmiana od punktu wyjścia do 24 tygodnia badania wyniosła -18,88 w grupie otrzymującej aktywny lek, w porównaniu z -13,99 w grupie otrzymującej placebo, co dało wielkość oddziaływania wynoszącą 0,39 przy 95% przedziale ufności (0,18, 0,63 dla wielkości oddziaływania) i $p=0,002$. (Analiza wariancji ANOVA z zastosowaniem ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF) dla wartości brakujących). W badaniu QUMEA, zmiana od punktu wyjścia do 8 tygodnia badania wyniosła -13,2 w grupie otrzymującej aktywny lek, w porównaniu z -6,2 w grupie otrzymującej placebo, co dało wielkość oddziaływania wynoszącą 0,54 przy 95% przedziale ufności (0,22, 0,85 dla wielkości oddziaływania) i $p=0,0001$. (Analiza wariancji ANOVA z zastosowaniem ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF) dla wartości brakujących).

Przeliczony odsetek osób odpowiadających na leczenie został określony jako: osoba wykazująca odpowiedź: pacjenci ze zmniejszeniem wyniku w skali WRAADDS o 30% lub więcej i bez przerwania udziału w badaniu; Osoba nie wykazująca odpowiedzi: Pacjenci z mniejszym zmniejszeniem wyniku w skali WRAADDS lub osoby, które przerwały udział w badaniu z dowolnego powodu, co doprowadziło do braku wartości dla tygodni 24. lub 8. W badaniu EMMA przeliczony odsetek osób odpowiadających na leczenie wyniósł 128 (53%) w grupie otrzymującej aktywny lek w porównaniu z 44 (37%) w grupie otrzymującej placebo (tydzień 24., dokładny dwustronny test Fishera, 0,0051). Przeliczony odsetek osób odpowiadających na leczenie w badaniu QUMEA w tygodniu 8. wyniósł 41 (49%), w porównaniu z 14 (18%) (odpowiednio dla grupy otrzymującej aktywny lek i grupy otrzymującej placebo, dokładny dwustronny test Fishera, $p<0,0001$).

Produkt leczniczy Medikinet CR badano również w innym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (badanie porównujące metylofenidat i psychoterapię – badanie COMPAS) u 433 dorosłych pacjentów. Badanie to przeprowadzono z produktem leczniczym Medikinet CR, dopuszczonym w Niemczech jako „Medikinet dla dorosłych”.

U uczestników zastosowano albo grupową psychoterapię poznawczo-behawioralną, albo indywidualne prowadzenie kliniczne z możliwością poradnictwa podczas sesji indywidualnych, oprócz dawek dobowych placebo lub produktu leczniczego Medikinet CR. Leczenie prowadzono przez 52 tygodnie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było zmniejszenie objawów ADHD, oceniane poprzez zmniejszenie punktacji CAARS-O: L od punktu początkowego do końca pierwszych 12 tygodni leczenia. W rezultacie skojarzenie terapii grupowej lub prowadzenia klinicznego z produktem leczniczym Medikinet CR było lepsze od takiego samego skojarzenia z placebo w odniesieniu do zmniejszenia objawów ADHD.

Objawy ADHD znacząco osłabły podczas leczenia produktem leczniczym Medikinet CR ($n=210$; skorygowany średni wskaźnik ADHD, 16,2; $ES=-0,81$) w porównaniu z placebo ($n=209$; skorygowany średni wskaźnik ADHD, 17,9; $ES = -0,50$). Różnica była statystycznie istotna (różnica wartości wskaźnika ADHD dla produktu leczniczego Medikinet CR w porównaniu z placebo $-1,7$; 97,5% CI, $-3,0$ wobec $-0,4$; 95% CI, $-2,8$ wobec $-0,6$; $P = 0,003$).

Średnia dawka dobową (SD) u 179 pacjentów leczonych produktem leczniczym Medikinet CR wynosiła 48,8 (20,2) mg.

Badanie COMPAS wykazało, że u dorosłych osób interwencje psychologiczne w kontrolowanych warunkach prowadziły do lepszego rezultatu leczenia (przez okres powyżej 52 tygodni) w przypadku skojarzenia z produktem leczniczym Medikinet CR w porównaniu ze skojarzeniem z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Profil stężenia substancji czynnej produktu Medikinet CR w osoczu wykazuje dwie fazy uwalniania: początkową z ostrym wzniesieniem, podobnie jak w tabletkach z chlorowodorkiem metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu, oraz drugą fazę 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 i jelito cienkie 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 po podawaniu raz na dobę jest porównywalna z ilością wchłanianą po podawaniu dwa razy na dobę konwencjonalnych produktów o natychmiastowym uwalnianiu. Produkt leczniczy Medikinet CR łączy w sobie zalety szybkiego działania z bardzo wydłużoną fazą plateau. Po podaniu pojedynczej dawki dobowej produktu leczniczego Medikinet CR 20 mg po śniadaniu zmierzono następujące parametry farmakokinetyczne:

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

Zarówno pole powierzchni pod krzywą (AUC - area under the curve), jak i maksymalne stężenie w osoczu są proporcjonalne do dawki.

Wpływ pokarmu

Przyjęcie produktu leczniczego wraz z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu powoduje opóźnienie wchłaniania leku ($t_{\max}$) o około 1,5 godziny. Nie ma różnicy w dostępności biologicznej produktu leczniczego Medikinet CR przyjętego ze śniadaniem o normalnej lub dużej zawartości kalorycznej. Krzywe stężenia substancji czynnej w osoczu wskazują na zbliżoną ekspozycję pod względem tempa i zakresu wchłaniania.

Produkt leczniczy Medikinet CR trzeba przyjmować podczas śniadania lub po nim. Pokarm wywiera znaczący, opóźniający wpływ na wchłanianie leku. Uzasadnia to przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem. Nie ma potrzeby formułowania zaleceń odnoszących się do typu spożywanego pokarmu. Przyjmowanie produktu leczniczego bez pokarmu wiąże się z ryzykiem zbyt szybkiego wchłonięcia dawki.

Podawanie zawartości kapsułki

Wartości $C_{\max}$, $t_{\max}$ i AUC wysypanej zawartości kapsułki produktu leczniczego Medikinet CR są zbliżone (biorównoważne) do wartości dla nienaruszonej kapsułki. Z tego względu, produkt leczniczy Medikinet CR może być podawany w postaci nietkniętej kapsułki, albo też kapsułkę można otworzyć i połączyć jej zawartość bez przeżuwania natychmiast po wysypaniu na porcję tartego jabłka lub innego pokarmu o podobnej konsystencji.

Dostępność, ogólnoustrojowa

Ze względu na intensywny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność ogólnoustrojowa substancji czynnej wynosi około 30% (11-51%) dawki.

Dystrybucja

We krwi metylofenidat i jego metabolity są rozdzielane pomiędzy osocze (57%) i erytrocyty (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 z przeciętnym 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 wydalane z moczem w ciągu 48 do 96 godzin, a 1 do 3% dawki - 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 rytyalinowego.

Wydalenie kwasu rytyalinowego za pośrednictwem nerek może zmniejszać się w razie zaburzeń czynności nerek.

Znaczna część dawki jest wydalana z moczem, jako kwas 2-fenilo-2-piperydylooctowy (PPAA, 60-86%).

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki produktu Medikinet CR u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Brak widocznych różnic w farmakokinetyce metylofenidatu u dzieci z zespołem hiperkinetycznym/ADHD względem farmakokinetyki u zdrowych osób dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano farmakokinetyki produktu Medikinet CR u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące wydalania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wskazują, że zaburzenia czynności nerek prawie nie wpływają na wydalanie nerkowe niezmienionej postaci metylofenidatu. Jednak wydalanie nerkowe PPAA może ulegać ograniczeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

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

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

Wpływ na ciążę – rozwój zarodkowy/płodowy

Uważa się, że metylofenidat nie wykazuje działania teratogennego u szczurów i królików. Toksyczność dla płodów (to znaczy całkowitą utratę miotu) i toksyczność u matki stwierdzano u szczurów po dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (zawierające sacharozę i skrobię kukurydzianą)

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

Tytanu dwutlenek (E 171)

Sodu laurylosiarczan

Woda oczyszczona

dotatkowo w otoczce kapsułki produktów leczniczych Medikinet CR 10 mg/20 mg:

Erytrozyna (E 127)

Błękit patentowy V (E 131)

dotatkowo w otoczce kapsułki produktów leczniczych Medikinet CR 30 mg/40 mg/50 mg/60 mg:

Erytrozyna (E 127)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Medikinet CR 5 mg:

Pudełko zawierające 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 lub 99 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych w blistrach z folii PVC/PVdC zgrzewanych z folią aluminiową.

Medikinet CR 10 mg/20 mg mg:

Pudełko zawierające 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 lub 99 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych w blistrach z folii PVC/PVdC zgrzewanych z folią aluminiową.

Medikinet CR 30 mg/40 mg:

Pudełko zawierające 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 63, 90, 96 lub 99 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych w blistrach z folii PVC/PVdC zgrzewanych z folią aluminiową.

Medikinet CR 50 mg:

Pudełko zawierające 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 lub 99 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych w blistrach z folii PVC/PVdC zgrzewanych z folią aluminiową.

Medikinet CR 60 mg:

Pudełko zawierające 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 lub 99 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych w blistrach z folii PVC/PVdC zgrzewanych z folią aluminiową.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medikinet CR 5 mg: 18355
Medikinet CR 10 mg: 12844
Medikinet CR 20 mg: 12845
Medikinet CR 30 mg: 12846
Medikinet CR 40 mg: 12847
Medikinet CR 50 mg: 21934
Medikinet CR 60 mg: 21935

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 5 mg: 16 czerwca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2014

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 10 mg: 25 kwietnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 września 2010
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 20 mg: 25 kwietnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 września 2010
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 30 mg: 25 kwietnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 września 2010
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 40 mg: 25 kwietnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 września 2010
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 50 mg: 13 czerwca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 kwietnia 2019
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Medikinet CR 60 mg: 13 czerwca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2026