

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cognimentin LA, 10 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Cognimentin LA, 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Cognimentin LA, 30 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Cognimentin LA, 40 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Cognimentin LA, 60 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 10 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 8,7 mg metylofenidatu.

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 20 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 17,3 mg metylofenidatu.

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 30 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 26,0 mg metylofenidatu.

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 40 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 34,6 mg metylofenidatu.

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 60 mg metylofenidatu chlorowodorku, co odpowiada 51,9 mg metylofenidatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera maksymalnie 56,48 mg sacharozy (ziarenka).

Każda kapsułka twarda zawiera maksymalnie 112,95 mg sacharozy (ziarenka).

Każda kapsułka twarda zawiera maksymalnie 169,42 mg sacharozy (ziarenka).

Każda kapsułka twarda zawiera maksymalnie 225,89 mg sacharozy (ziarenka).

Każda kapsułka twarda zawiera maksymalnie 338,85 mg sacharozy (ziarenka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Produkt leczniczy Cognimentin LA, 10 mg to twarda kapsułka żelatynowa z jasnobrązowym przezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „NVR” na wieczku i „R10” na korpusie. Kapsułka zawiera granulki w kolorze od białego do białawego.

Produkt leczniczy Cognimentin LA, 20 mg to biała, twarda, nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa z nadrukiem „NVR” na wieczku i „R20” na korpusie. Kapsułka zawiera granulki w kolorze od białego do białawego.

Produkt leczniczy Cognimentin LA, 30 mg to żółta, twarda, nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa z nadrukiem „NVR” na wieczku i „R30” na korpusie. Kapsułka zawiera granulki w kolorze od białego do białawego.

Produkt leczniczy Cognimentin LA, 40 mg to jasnobrązowa, twarda, nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa z nadrukiem „NVR” na wieczku i „R40” na korpusie. Kapsułka zawiera granulki w kolorze od białego do białawego.

Produkt leczniczy Cognimentin LA, 60 mg to twarda kapsułka żelatynowa z jasnobrązowym nieprzezroczystym wieczkiem i żółtym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „NVR” na wieczku i „R60” na korpusie. Kapsułka zawiera granulki w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi)

Metylofenidat jest wskazany u dzieci w wieku 6 lat i starszych jako część kompleksowego programu leczenia ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi) w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne.

Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu dziecięcych zaburzeń zachowania. Rozpoznanie powinno być zgodne z kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i opierać się na kompleksowym wywiadzie i szczegółowym badaniu pacjenta. Rozpoznanie nie może opierać się wyłącznie na jednym lub kilku objawach.

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

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

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich dzieci z tym zespołem, a decyzja o zastosowaniu leku musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.

Podstawowe znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja psychospołeczna. Kiedy te środki zaradcze okażą się nieskuteczne, decyzyję o zastosowaniu środków stymulujących można podjąć na podstawie szczegółowej oceny ciężkości objawów u dziecka. Stosowanie

metylofenidatu powinno odbywać się zawsze zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz z wytycznymi dotyczącymi rozpoznania oraz przepisywania leku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi)

Leczenie musi być rozpoczęte pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży.

Formulacja

Specyficzna postać farmaceutyczna produktu leczniczego Cognimentin LA odwzorowuje dwukrotne dobowe podawanie metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu. Kapsułki zawierają równą ilość dwóch różnych rodzajów granulek (o natychmiastowym i opóźnionym uwalnianiu), dostarczając 50% substancji czynnej w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, podczas gdy pozostałe 50% jest uwalniane po około 4 godzinach.

Część o opóźnionym uwalnianiu każdej dawki jest zaprojektowana tak, aby utrzymać odpowiedź terapeutyczną przez popołudnie bez konieczności przyjmowania dawki w południe. Ma ona na celu dostarczenie terapeutycznych poziomów w osoczu przez okres około 8 godzin, co odpowiada długości dnia szkolnego, a nie całej doby (patrz punkt 5.2). Na przykład, 20 mg produktu leczniczego Cognimentin LA ma zastąpić 10 mg chlorowodoru metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu przyjmowanego w porze śniadaniowej i 10 mg w porze obiadowej.

Badanie przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem leku należy koniecznie przeprowadzić wyjściową ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, włączając w to pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca. Wszelki wywiad powinien zawierać informacje o stosowanych jednocześnie lekach, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach fizycznych i psychicznych, przypadkach występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej/niewyjaśnionych przypadków śmierci oraz arytmii komorowych (patrz punkty 4.3 i 4.4). Wzrost i masa ciała u dzieci przed leczeniem powinny być dokładnie rejestrowane na wykresie wzrostu (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia

Należy stale monitorować wzrost, stan psychiczny oraz stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta (patrz punkt 4.4).

- Należy zapisywać wartości ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca na siatce centylowej przy każdej modyfikacji dawki i przynajmniej raz co 6 miesięcy.
- Wzrost, masa ciała i apetyt u dzieci powinny być zapisywane przynajmniej raz na 6 miesięcy i analizowane w odniesieniu do karty wzrostu.
- Masa ciała u dorosłych powinna być regularnie rejestrowana.
- Rozwinięcie się *de novo* lub pogorszenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych powinno być sprawdzane podczas każdej modyfikacji dawki, oraz przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty.

Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem ryzyka nielegalnego przyjmowania, niewłaściwego używania i nadużywania metylofenidatu.

Dostosowywanie dawki

Na początku leczenia metylofenidatem konieczne jest uważne dostosowywanie dawki. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki uznanej za odpowiednią dla danego pacjenta, stosując małe przyrosty w odstępach tygodniowych, aż do osiągnięcia tolerowanej i wystarczająco skutecznej dawki (szczegóły patrz poniżej w odpowiednich podsekcjach dla *dzieci i młodzieży* i *dorosłych*).

Mogą być dostępne inne moce tego produktu leczniczego oraz inne produkty lecznicze zawierające metylofenidat.

Jeśli objawy nie zostaną złagodzone w ciągu miesiąca po zwiększeniu dawki, należy przerwać przyjmowanie leku.

Dawkę należy zmniejszyć lub w razie potrzeby przerwać leczenie w przypadku paradoksalnego nasilenia objawów lub wystąpienia innych działań niepożądanych.

Należy zastosować schemat dawkowania zapewniający satysfakcjonującą kontrolę objawów z zastosowaniem najmniejszej całkowitej dawki dobowej.

Produktu leczniczego Cognimentin LA kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu nie należy przyjmować zbyt późno rano, aby zapobiec zaburzeniom snu.

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i więcej)

Produkt leczniczy Cognimentin LA w postaci kapsułek jest przeznaczony do podawania doustnego raz na dobę rano.

Ogólnie, stosując konwencjonalną postać o natychmiastowym uwalnianiu, zalecana dawka początkowa metylofenidatu wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę (rano i w porze obiadu). Dawkowanie jest zwiększane w razie potrzeby o tygodniowe przyrosty 5-10 mg w dawce dobowej. Kapsułki produktu leczniczego Cognimentin LA 10 mg raz na dobę mogą być stosowane zamiast metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu 5 mg dwa razy na dobę od początku leczenia, gdy lekarz prowadzący uzna, że 10 mg jest odpowiednią dawką początkową. Gdy, według oceny lekarza, odpowiednia jest wyższa dawka początkowa, pacjent może rozpocząć leczenie od kapsułek produktu leczniczego Cognimentin LA 20 mg.

Maksymalna dawka dobowa metylofenidatu to 60 mg.

Jeśli działanie leku zanika zbyt szybko wieczorem, mogą ponownie wystąpić zaburzenia zachowania i (lub) niezdolność do pójścia spać. Niewielka wieczorna dawka krótko działającego produktu leczniczego metylofenidatu tabletki może pomóc rozwiązać ten problem.

W takim przypadku można byłoby uważać, że odpowiednia kontrola objawów może być osiągnięta przy schemacie dawkowania dwa razy na dobę krótko działających tabletek metylofenidatu.

Należy rozważyć argumenty przemawiające za i przeciw podawaniu krótko działających tabletek metylofenidatu, uwzględniając trudności z zasypianiem. Leczenie długo działającymi kapsułkami produktu leczniczego Cognimentin LA nie powinno być kontynuowane, jeśli wymagana jest dodatkowa wieczorna dawka krótko działających tabletek

metylofenidatu, chyba że taka sama dodatkowa dawka była wymagana także w przypadku konwencjonalnego schematu z szybkim uwalnianiem w równoważnej dawce podawanej w porze śniadania/obiadu.

Dorośli

U młodzieży, których objawy utrzymują się do dorosłości, i którzy wykazali wyraźną korzyść z leczenia, odpowiednie może być kontynuowanie leczenia do dorosłości. Jednak rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Cognimentin LA u dorosłych nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4 i 5.1). Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem specjalisty w zakresie leczenia zaburzeń zachowania, takiego jak psychiatra.

U dorosłych do leczenia ADHD powinna być stosowana wyłącznie postać produktu leczniczego Cognimentin LA. Bezpieczeństwo i skuteczność innych postaci farmaceutycznych tego produktu leczniczego nie zostały ustalone w tej grupie wiekowej. Nie należy przekraczać maksymalnej dobowej dawki 80 mg.

Produkt leczniczy Cognimentin LA w postaci kapsułek jest przeznaczony do podawania doustnego raz na dobę rano. Godzina przyjęcia może być dostosowana zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta, ale przyjęcie nie powinno być zbyt późne, aby zapobiec zaburzeniom snu.

Dawkowanie powinno być zwiększane indywidualnie. Należy zastosować schemat dawkowania zapewniający satysfakcjonującą kontrolę objawów z zastosowaniem najmniejszej całkowitej dawki dobowej.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cognimentin LA w dzieciństwie wchodzący w dorosłość: leczenie może być kontynuowane tą samą dawką dobową. Jeśli pacjent był uprzednio leczony postacią o natychmiastowym uwalnianiu, należy dokonać przejścia do odpowiedniego zalecanego dawkowania produktu leczniczego Cognimentin LA (patrz podpunkt „Przestawienie leczenia pacjenta na produkt leczniczy Cognimentin LA” poniżej).

Okresowe oceny leczenia w ADHD

Produkt leczniczy Cognimentin LA powinien być okresowo odstawiany w celu dokonania oceny stanu pacjenta. Poprawa objawowa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia leku.

Leczenie może być rozpoczęte ponownie, jeśli będzie właściwe do kontrolowania objawów ADHD.

Leczenie metylofenidatem nie powinno być bezterminowe, nie ma takiej potrzeby. Jeśli metylofenidat jest stosowany u dzieci z ADHD, leczenie może być zwykle przerwane w trakcie lub po zakończeniu okresu pokwitania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cognimentin LA w postaci kapsułek jest przeznaczony do podawania doustnego raz na dobę rano.

Produkt leczniczy Cognimentin LA w postaci kapsułek można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Mogą być one połykane w całości albo podawane przez rozsypanie zawartości kapsułek na niewielkie ilości pokarmu (patrz dokładne instrukcje poniżej).

Nie należy rozkruszać, rozgryzać ani dzielić kapsułek produktu leczniczego Cognimentin LA i (lub) ich zawartości.

Podawanie przez rozsypanie zawartości kapsułki na jedzeniu

Kapsułki mogą być ostrożnie otwarte, a zawarte w nich granulki rozsypane na miękkim jedzeniu (np. mus jabłkowy). Jedzenie nie powinno być ciepłe, ponieważ mogłoby to wpłynąć na właściwości zmodyfikowanego uwalniania tej postaci. Mieszanina leku i jedzenia powinna być spożyta natychmiast w całości. Mieszaniny leku i jedzenia nie należy przechowywać do przyszłego wykorzystania.

Przestawienie leczenia pacjenta na produkt leczniczy Cognimentin LA

Produkt leczniczy Cognimentin LA podawany w pojedynczej dawce zapewnia porównywalną ogólną ekspozycję (AUC) na metylofenidat w porównaniu z tą samą całkowitą dawką krótko działającego produktu leczniczego metylofenidat podawanego dwa razy na dobę (rano i w porze obiadowej).

Zalecana dawka produktu leczniczego Cognimentin LA powinna być równa całkowitej dawce dobowej produktu leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu, nie przekraczając całkowitej dawki dobowej 60 mg u dzieci i 80 mg u dorosłych. Przykłady podano w Tabeli 1.

Tabela 1

Poprzednia dawka metylofenidatu	Zalecana dawka produktu leczniczego Cognimentin LA
10 mg, dwa razy na dobę	20 mg, raz na dobę
15 mg, dwa razy na dobę	30 mg, raz na dobę
20 mg, dwa razy na dobę	40 mg, raz na dobę
30 mg, dwa razy na dobę	60 mg, raz na dobę

W przypadku innych schematów dawkowania metylofenidatu przy wybieraniu dawki początkowej powinna być zastosowana ocena kliniczna.

Maksymalna dawka dobową metylofenidatu wynosi 60 mg w leczeniu ADHD u dzieci i 80 mg w leczeniu ADHD u dorosłych.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży. Leczenie metylofenidatem nie powinno być bezterminowe, nie ma takiej potrzeby. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu u pacjentów z ADHD przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania leku u poszczególnych pacjentów, podejmując próby odstawienia leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się, aby metylofenidat był odstawiany co najmniej raz w ciągu roku (w przypadku dzieci najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan pacjenta. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia leku.

Zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia

Leczenie należy przerwać, jeśli objawy nie ustąpią po okresie jednego miesiąca po odpowiednim dostosowaniu dawki. Dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie w przypadku paradoksalnego nasilenia objawów lub wystąpienia innych ciężkich działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w wieku podeszłym. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania metylofenidatu w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 6 lat)

Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Jaskra;
- Guz chromochłonny nadnerczy;
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitors, MAO) jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5). Leczenie może być rozpoczęte:
 - Dwa tygodnie po odstawieniu nieodwracalnego inhibitora MAO lub,
 - Co najmniej 24 godziny po odstawieniu odwracalnego inhibitora MAO (np. moklobemidu);
- 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 z pogranicza (borderline);
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiego i epizodycznego (typu 1) zaburzenia (afektywnego) dwubiegunowego, które nie jest dobrze kontrolowane;
- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, dusznica, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych);
- Wcześniej istniejące zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, anomalie naczyniowe, włączając zapalenia naczyń lub udar.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzja o zastosowaniu leku musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży:

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie powinno być bezterminowe, nie ma takiej potrzeby. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Pacjenci poddawani długotrwałemu leczeniu (tj. powyżej 12 miesięcy) muszą mieć zapewnione staranne monitorowanie zgodne z wytycznymi zawartymi w punktach 4.2 i 4.4. Należy monitorować: stan układu sercowo-naczyniowego, wzrost, apetyt, pojawienie się *de novo* lub pogorszenie wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, na które należy szczególnie uważać to m.in.: ruchowe i wokalne tiki, agresywne i wrogie zachowanie, podniecenie, niepokój, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna perseweracja.

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

Stosowanie u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały określone w przypadku rozpoczęcia leczenia u dorosłych ani w przypadku rutynowej kontynuacji leczenia w wieku powyżej 18 lat. Jeśli przerwanie leczenia nie było udane u nastolatka, który osiągnął wiek 18 lat, konieczna może być kontynuacja leczenia w dorosłości. Potrzeba dalszego leczenia tych dorosłych musi być regularnie weryfikowana, a weryfikacja dokonywana corocznie.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych)

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania metylofenidatu w tej grupie pacjentów nie zostały ustalone.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej.

Stan układu sercowo-naczyniowego

W przypadku pacjentów, u których rozważa się terapię lekami stymulującymi, należy zebrać dokładny wywiad (łącznie z oceną wywiadu rodzinnego pod kątem przypadków nagłej śmierci i komorowych zaburzeń rytmu) oraz przeprowadzić badania fizykalne oceniające obecność choroby serca i skierować na dalsze badania (np. elektrokardiogram lub echokardiogram) w kierunku choroby serca, jeśli początkowa ocena wskazuje na taki wywiad lub chorobę. Pacjenci, u których podczas stosowania terapii stymulującej wystąpią takie objawy jak: kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie,

dusznosc lub inne objawy mogace wskazywac chorobe serca powinni zostac natychmiast poddani specjalistycznemu badaniu kardiologicznemu.

Analiza danych z badan klinicznych nad metylofenidatem stosowanym u dzieci i mlodziezy z ADHD wykazala u tych pacjentow czeste podwyzszenie skurczowego i rozkurczowego cisnienia tetniczego o wiecej niz 10 mmHg w stosunku do wartosci wyjsciowej.

Zmiany w skurczowym i rozkurczowym cisnieniu tetniczym krwi byly obserwowane takze w danych z badan klinicznych nad doroslymi pacjentami z ADHD. Jednak te zmiany byly mniejsze w porownaniu z dziecmi i mlodzieza (około 2-3 mm Hg w stosunku do kontroli). Nie sa znane krótko- ani dlugoterminowe kliniczne konsekwencje tych objawow naczyniowo-sercowych u dzieci i mlodziezy. Jednak nie mozna wykluczyc mozliwosci powiklan klinicznych w zwiazku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych. **Zaleca sie ostrozność w przypadku leczenia pacjentów, których stanowi zdrowia zagraza zwiekszenie cisnienia tetniczego krwi lub czestości akcji serca.** Patrz punkt 4.3 – stany, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane. Patrz punkt 5.1 pod „ADHD u dorosłych”.

Stan układu sercowo-naczyniowego powinien być starannie monitorowany. Należy zapisywać wartości ciśnienia tetniczego krwi i czestości akcji serca na siatce centylowej przy kazdej modyfikacji dawki i przynajmniej raz co 6 miesiacy. Stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane w pewnych, rozpoznanych wczesniej zaburzeniach sercowo-naczyniowych, **jesli nie zaleci inaczej specjalista kardiologii (patrz punkt 4.3).**

Nagla smierc i wczesniej istniejace nieprawidlowosci budowy serca lub inne powazne zaburzenia serca

Odnotowano przypadki naglej smierci sercowej w zwiazku ze stosowaniem srodkow stymulujacych osrodkowy układ nerwowy w standardowej dawce u dzieci z nieprawidlowa budowa serca lub innymi powaznymi chorobami serca. Niektore powazne choroby serca same moga niesc zwiekszone ryzyko naglej smierci, ale srodki stymulujace, w tym metylofenidat, nie sa zalecane u pacjentow ze znanymi anomaliami budowy serca, kardiomiopatia, powaznymi zaburzeniami rytmu serca lub innymi powaznymi chorobami serca, poniewaz moga spowodowac u nich zwiekszona wzraliwosc na sympatykomimetyczne dzialanie lekow stymulujacych.

Nieprawidlowe stosowanie i epizody sercowo-naczyniowe

Nieprawidlowe stosowanie lekow stymulujacych osrodkowy układ nerwowy, w tym metylofenidatu, moze być zwiazane z nagla smiercia lub innymi powaznymi, niepozadanymi objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Zaburzenia naczyniowo-mozgowe

W punkcie 4.3 opisano zaburzenia naczyniowo-mozgowe, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane. Pacjentow z dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak: choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, jednoczesne przyjmowanie lekow podnoszacych cisnienie tetnicze krwi) nalezy podczas kazdej wizyty po rozpoczeciu leczenia metylofenidatem zbadac pod katem wystepowania neurologicznych objawow podmiotowych i przedmiotowych.

Zapalenie naczyń mozgowych jest bardzo rzadka reakcja idiosynkratyczna na dzialanie metylofenidatu. Z nielicznych dowodow wynika, ze mozna zidentyfikowac pacjentow o podwyzszonym ryzyku, a poczatek objawow moze być pierwsza oznaka wskazujaca na podstawowy problem kliniczny. Wczesne rozpoznanie oparte na wysokim wskaźniku podejrzenia moze pozwolisc na natychmiastowe odstawienie metylofenidatu i wczesne leczenie. Takie rozpoznanie powinno, zatem być brane pod uwage u kazdego

pacjenta, u którego występują nowe objawy neurologiczne niedokrwienia mózgu w czasie stosowania leczenia metylofenidatem. Objawami tymi mogą być: silne bóle głowy; drętwienia; osłabienie; porażenie; osłabienie koordynacji, widzenia, mowy, zdolności językowych lub pamięci.

Leczenie metylofenidatem nie jest przeciwwskazane u pacjentów z połowicznym niedowładem.

Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych w ADHD jest częste i należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu produktów stymulujących. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem pacjenci powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniej występujących zaburzeń psychicznych i wywiadu rodzinnego dotyczącego zaburzeń psychicznych (patrz punkt 4.2).

W przypadku nowych objawów psychicznych lub zaostrzenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych, metylofenidat powinien być stosowany tylko wtedy, gdy korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla pacjenta.

Rozwinięcie się lub pogorszenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych powinno być sprawdzane podczas każdej modyfikacji dawki, następnie przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty. W takich przypadkach odpowiednie 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

Środki stymulujące stosowane w zwykłych dawkach mogą powodować pojawiające się pod wpływem terapii objawy psychotyczne (omamy wzrokowe/czuciowe/słuchowe oraz urojenia) lub objawy manii u pacjentów bez wcześniejszego wywiadu psychozy lub manii. Jeśli pojawią się objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ metylofenidatu; właściwe może być przerwanie leczenia.

Agresja i wrogie zachowania

Pojawienie się lub nasilenie się agresji lub wrogich zachowań może być spowodowane leczeniem lekami stymulującymi. Pacjenci leczeni metylofenidatem powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się lub nasilenia zachowania agresywnego lub wrogości na początku leczenia oraz po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej. Jeśli u pacjenta występują zmiany w zachowaniu, lekarz powinien ocenić, czy nie należy dostosować sposobu leczenia.

Skłonności samobójcze

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

Tiki

Ze stosowaniem metylofenidatu wiąże się powstawanie nowych lub zaostrzenie występujących tików ruchowych i werbalnych. Zgłaszano też pogorszenie stanu pacjenta w przebiegu zespołu Tourette'a. Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną kliniczną dotyczącą występowania u pacjentów tików lub zespołu Tourette'a. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem pojawienia się lub nasilenia tików podczas leczenia metylofenidatem.

Monitorowanie powinno być prowadzone podczas każdorazowej zmiany dawkowania, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.

Stany lękowe, pobudzenie, napięcie

Stosowanie metylofenidatu związane jest z nasileniem się istniejących stanów lękowych, pobudzenia i napięcia. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy przeprowadzić ocenę kliniczną, czy nie występują te stany. Pacjenci powinni być **regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia się tych objawów w trakcie leczenia, podczas każdorazowej zmiany dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej

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

Wzrastanie

Podczas długotrwałego stosowania środków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy (w tym metylofenidatu) u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie tempa przyrastania masy ciała i opóźnienie wzrastania. Zgłaszano zmniejszenie masy ciała w przypadku stosowania produktu leczniczego Cognimentin LA u dorosłych.

Skutki działania metylofenidatu na ostateczny wzrost i masę ciała nie są obecnie znane, lecz są poddawane badaniom.

Podczas leczenia metylofenidatem należy monitorować u dzieci: wzrost, masę ciała oraz apetyt i odnotowywać wyniki przynajmniej co 6 miesięcy w karcie rozwoju. U pacjentów, których wzrastanie lub przyrost masy ciała i wzrostu nie odpowiadają oczekiwaniom, należy rozważyć przerwanie leczenia. Masa ciała u dorosłych powinna być regularnie kontrolowana.

Drgawki

Metylofenidat należy ostrożnie stosować u pacjentów z padaczką. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z wcześniej występującymi napadami drgawek, u pacjentów z nieprawidłowościami w zapisie EEG bez występowania drgawek, a rzadko u pacjentów bez wywiadu

drgawkowego i bez nieprawidłowości w zapisie EEG. Należy odstawić metylofenidat, jeśli napady drgawek staną się częstsze lub wystąpią po raz pierwszy.

Priapizm

Przedłużające się i bolesne erekcje zgłaszano w powiązaniu z produktami zawierającymi metylofenidat, głównie w powiązaniu ze zmianą schematu leczenia metylofenidatem. Pacjenci, u których występują nieprawidłowo przedłużające się albo częste i bolesne erekcje, powinni się niezwłocznie skonsultować z lekarzem.

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.

Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie lub pozorowane stosowanie

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem ryzyka nielegalnego stosowania, nadużywania bądź niewłaściwego stosowania metylofenidatu.

Metylofenidat powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem uzależnieniem od narkotyków lub alkoholu ze względu na potencjalne nadużywanie, nielegalne stosowanie, bądź niewłaściwe stosowanie leku.

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

Wiek pacjenta, występowanie czynników ryzyka uzależnienia od alkoholu/narkotyków (takich jak współistniejące zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania i choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie alkoholu/narkotyków, powinny być brane pod uwagę podczas wyboru terapii ADHD. Ostrożność jest zalecana w przypadku niestabilnych emocjonalnie pacjentów, takich jak osoby z przebytym uzależnieniem od alkoholu bądź narkotyków, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkowanie.

W przypadku pacjentów o wysokim ryzyku nadużywania alkoholu/narkotyków metylofenidat i inne środki stymulujące mogą nie być właściwe i należy rozważyć leczenie bez ich użycia.

Odstawienie

W czasie odstawiania wymagany jest uważny nadzór, ponieważ przerwanie podawania leku może ujawnić depresję, jak również przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałych badań kontrolnych.

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

Zmęczenie

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

Substancje pomocnicze: sacharoza

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

Wybór postaci metylofenidatu

Wybór odpowiedniej postaci metylofenidatu powinien zostać podjęty przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualne wskazania, i zależeć od wymaganego czasu trwania działania farmakologicznego. Do leczenia ADHD u dorosłych należy stosować wyłącznie postać produktu leczniczego Cognimentin LA.

Badania na obecność narkotyków

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

Niewydolność nerek lub wątroby

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

Efekty hematologiczne

Skutki długotrwałego leczenia metylofenidatem nie są do końca poznane. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia leukopenii, trombocytopenii, anemii lub innych nieprawidłowości z włączeniem tych wskazujących na ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

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

Metylofenidat nie jest metabolizowany przez cytochrom P450 w klinicznie istotnym zakresie. Aktywatory i inhibitory cytochromu P450 nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę metylofenidatu.

Odwrotnie, badania *in vitro* wskazują, że d- i l- enancjomery metylofenidatu nie hamują w sposób znaczący cytochromu P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A. Jednak istnieją informacje wskazujące na to, że metylofenidat może hamować metabolizm antykoagulantów (pochodnych kumaryny), leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny). Podczas rozpoczynania i przerywania terapii metylofenidatem może

być konieczne dostosowanie dawki już stosowanych leków i ocenienie ich stężenia w osoczu (lub dla kumaryny – czasów krzepnięcia).

Interakcje farmakodynamiczne

Stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi

Metylofenidat może obniżać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie z lekami, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi

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

Ze względu na możliwość wystąpienia przełomu nadciśnieniowego metylofenidat jest przeciwwskazany u pacjentów leczonych inhibitorami MAO (w ciągu ostatnich dwóch tygodni w przypadku nieodwracalnego lub w ciągu 24 godzin w przypadku odwracalnego inhibitora MAO) (patrz punkt 4.3).

Stosowanie z alkoholem

Alkohol może nasilać niepożądane działania na ośrodkowy układ nerwowy leków psychoaktywnych, w tym metylofenidatu. Dlatego zaleca się pacjentom powstrzymanie się od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

W przypadku bardzo wysokich stężeń alkoholu profil kinetyczny może się zmienić w kierunku wzoru bardziej natychmiastowego uwalniania.

Stosowanie z lekami stosowanymi w anestezjologii

Istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w trakcie operacji. W przypadku planowej operacji należy odstawić metylofenidat w dniu zabiegu.

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

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną lub innymi ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 nie zostało ocenione.

Stosowanie z lekami dopaminergicznymi

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badania kohortowego obejmującego łącznie ok. 3400 ciąż z ekspozycją w pierwszym trymestrze nie wskazują na zwiększone ryzyko ogólnych wad rozwojowych. Obserwowano niewielki wzrost częstości występowania fizycznych wad serca (dostosowane ryzyko względne, 1,3; 95% CI, 1,0-1,6) odpowiadający 3 dodatkowym noworodkom z wrodzonymi fizycznymi wadami serca na każde 1000 kobiet, które otrzymywały metylofenidat w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z ciążami nienarażonymi.

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

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

Metylofenidat nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że z oceny klinicznej wynika, że opóźnienie leczenia stanowiłoby większe zagrożenie dla przebiegu ciąży.

Karmienie piersią

Metylofenidat przenika do mleka kobiet karmiących, leczonych tym lekiem.

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

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie metylofenidatu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne żadne dane od ludzi dotyczące wpływu metylofenidatu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia w tym trudności z akomodacją, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie. Może to mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i doradzić im, że jeżeli objawy te u nich wystąpią, powinni unikać podejmowania potencjalnie ryzykownych aktywności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela pokazuje wszystkie działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions, ADR), obserwowane w trakcie badań klinicznych oraz spontaniczne raporty po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Cognimentin LA oraz te, które zostały zgłoszone w odniesieniu do innych postaci chlorowodoru metylofenidatu. Jeśli częstości występowania działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym Cognimentin LA i postacią metylofenidatu były różne, wykorzystano największą częstość występowania z obu baz danych. Tabela ta ma zastosowanie do dzieci, młodzieży i dorosłych.

Oszacowanie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Niezbyt często: zapalenie żołądka i jelit³

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, plamica małopłytkowa
Częstość nieznana: pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, obrzęk ucha, choroby pęcherzowe, złuszczenia się naskórka, pokrzywka, świąd¹, wysypki i wypryski¹

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania¹

Bardzo często: zmniejszony apetyt²
Często: jadłowstręt, umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w trakcie przedłużonego stosowania u dzieci¹

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy
Często: drżenie², zawroty głowy, dyskineza, hiperaktywność psychoruchowa, senność
Niezbyt często: sedacja, akatyzyja³
Bardzo rzadko: drgawki, ruchy choreoatetotyczne, odwracalny niedokrwieny deficyt neurologiczny, złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS: dane były słabo udokumentowane i w większości przypadków pacjenci otrzymywali także inne leki i dlatego rola metylofenidatu jest niejasna).
Częstość nieznana: zaburzenia naczyniowo-mózgowe¹ (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowie, incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. cerebrovascular accidents, CVA), zapalenie tętnic mózgowych, niedrożność naczyń mózgu), napady drgawkowe typu grand mal¹, migrena

Zaburzenia psychiczne¹

Bardzo często: bezsenność, nerwowość
Często: jadłowstręt, chwiejność emocjonalna, agresja¹, rozdrażnienie¹, lęk¹, depresja¹, drażliwość, nietypowe zachowanie, niepokój ruchowy², zaburzenia snu², zmniejszone libido³, atak paniki³, stres³, bruksizm*
Niezbyt często: zaburzenia psychotyczne¹, omamy słuchowe, wzrokowe i dotykowe¹, złość, myśli samobójcze¹, zmieniony nastrój, wahania nastroju, płaczliwość, tiki¹, nasilenie wcześniej występujących tików lub zespół Tourette'a¹, nadmierna czujność, napięcie³
Rzadko: mania¹, dezorientacja, zaburzenia libido, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (w tym trichotillomania i dermatillomania)
Bardzo rzadko: próba samobójcza (łącznie z popełnionym samobójstwem)¹, przejściowo depresyjny nastrój¹, nietypowe myślenie, apatia,
Częstość nieznana: urojenia¹, zaburzenia myśli¹, stan splątania, uzależnienie, słowotok, jąkanie się. Opisywano przypadki nadużywania i uzależnienia, częściej w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu

Zaburzenia oka

Niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka⁴
Rzadko: problemy z akomodacją oka, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia

Nieznana: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra

Zaburzenia serca¹

Często: arytmia, tachykardia, kołatanie serca
Niezbym często: ból w klatce piersiowej
Rzadko: dławica piersiowa
Bardzo rzadko: zatrzymanie pracy serca, zawał mięśnia sercowego
Częstość nieznana: tachykardia nadkomorowa, bradykardia, dodatkowe skurcze komorowe, dodatkowe skurcze

Zaburzenia naczyniowe¹

Często: nadciśnienie tętnicze, chłód obwodowy²
Bardzo rzadko: zapalenie tętnic mózgowych i (lub) okluzja mózgowia, zespół Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, ból gardłowo-krtaniowy, duszność²
Częstość nieznana: krwawienie z jamy nosowej

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności², suchość w jamie ustnej²
Często: ból brzucha, biegunka, dyskomfort żołądka, wymioty, niestrawność³, ból zęba³
Niezbym często: zaparcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbym często: wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby, łącznie ze śpiączką wątrobową

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: nadmierna potliwość², łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka
Niezbym rzadko: obrzęk naczynioruchowy, choroby pęcherzowe, złuszczenie się naskórka
Rzadko: wysypka plamista, rumień
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, trwała wysypka polekowa

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból stawów
Niezbym często: ból mięśni, drgania mięśni, sztywność mięśni³
Bardzo rzadko: skurcze mięśni
Częstość nieznana: szczękoscisk*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbym często: krwimocz
Częstość nieznana: nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: ginekomastia
Częstość nieznana: zaburzenia erekcji, priapizm, nasilona lub przedłużona erekcja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, opóźnienie wzrastania w czasie przedłużonego stosowania u dzieci¹, uczucie roztrzęsienia³, wyczerpanie², pragnienie³
Niezbym często: ból w klatce piersiowej

Bardzo rzadko: nagła śmierć sercowa¹
Częstość nieznana: dyskomfort w klatce piersiowej, wysoka gorączka

Badania diagnostyczne

Często: zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca (zwykle zwiększenie)¹,
zmniejszenie masy ciała¹
Niezbędnie często: szmery w sercu¹, wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, obniżony poziom płytek krwi, nieprawidłowy poziom krwinek białych

¹ Patrz punkt 4.4.

² Działania niepożądane wynikające z badań klinicznych u dorosłych pacjentów, które były zgłaszane z większą częstością niż u dzieci i młodzieży.

³ Działania niepożądane wynikające z badań klinicznych u dorosłych pacjentów, które nie były zgłaszane u dzieci i młodzieży.

⁴ 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.

* W oparciu o częstość wyliczoną w badaniach nad ADHD u dorosłych (nie zgłoszono żadnych przypadków w badaniach pediatrycznych).

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, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia pacjentów z powodu przedawkowania należy wziąć pod uwagę powolne uwalnianie metylofenidatu z postaci o przedłużonym czasie działania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania metylofenidatu. Leczenie polega na zastosowaniu odpowiednich środków podtrzymujących.

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

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

Skuteczność dializy otrzewnowej i hemodializy pozaustrojowej w leczeniu przedawkowania metylofenidatu nie została ustalona.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06B A04.

Produkt leczniczy Cognimentin LA jest racematem w stosunku 1:1 d-metylofenidatu i l-metylofenidatu. D-izomer jest farmakologicznie bardziej aktywny niż l-izomer.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Cognimentin LA jest łagodnym środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy wykazującym silniejsze działanie na czynności psychiczne niż motoryczne. Jego sposób działania u ludzi nie jest całkowicie zrozumiany, ale jego efekty stymulujące są uważane za spowodowane przez hamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny do neuronów presynaptycznych, co powoduje zwiększenie poziomu tych neuroprzebieżników w przestrzeni pozaneuronalnej.

Mechanizm powodowania przez metylofenidat skutków psychicznych i behawioralnych u dzieci nie jest wyraźnie ustalony i brakuje także decydującego dowodu pokazującego, że te skutki mają związek ze stanem ośrodkowego układu nerwowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

ADHD u dorosłych

Produkt leczniczy Cognimentin LA został oceniony w ramach badania składającego się z trzech okresów: krótkoterminowe (9-tygodniowe) badanie zakresu dawki prowadzone z kontrolą w postaci placebo (okres 1; n=725), okres badania otwartego, w którym u pacjentów zwiększano dawkę do optymalnego indywidualnego dawkowania produktu leczniczego Cognimentin LA (okres 2; n=584) oraz okres odstawienia z randomizacją (okres 3; n=489), w którym pacjentom z większą niż 30% poprawą w stosunku do punktu początkowego ocenianą za pomocą DSM-IV ADHD RS (skala ocen dla ADHD) przypisano optymalną dawkę z okresu 2 lub placebo w stosunku 3:1. Populacja badania składała się z

mężczyzn i kobiet (18-60 lat) z rozpoznaniem ADHD. W momencie rozpoznania nie było potwierdzenia przez stronę trzecią występowania objawów w dzieciństwie.

W badaniu krótkoterminowym pacjentów przydzielono do otrzymywania dawki 40, 60 i 80 mg lub placebo w stosunku 1:1:1. W pierwszych 4 tygodniach badania dawka była stopniowo zwiększana, począwszy od 20 mg, a następnie zwiększana o 20 mg w każdym tygodniu. Wspólnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu krótkoterminowym były zmiany od punktu początkowego w objawach ocenianych za pomocą DSM-IV ADHD RS oraz funkcjonowaniu, ocenianych przy wykorzystaniu skali niepełnosprawności Sheehana (ang. Sheehan Disability Score, SDS).

Wyniki badania krótkoterminowego pokazały statystycznie istotną większą poprawę w stosunku do punktu początkowego w wynikach ocen objawów i czynności we wszystkich trzech aktywnych grupach badania w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Nie było żadnej zależności dawka-odpowiedź dla żadnego ze skutków.

Odsetek osób reagujących na leczenie (zdefiniowany jako 30% poprawa wyniku DSM-IV ADHD RS w porównaniu z punktem początkowym) dla trzech grup leczenia był następujący: 75,8% w przypadku 40 mg, 80,5% w przypadku 60 mg i 81,0% w przypadku 80 mg w porównaniu z 58,4% w przypadku grupy otrzymującej placebo.

W randomizowanym badaniu nad skutkami odstawienia leku pacjentów przydzielono do otrzymywania optymalnego dawkowania z okresu 2 badania otwartego lub placebo. Punktem końcowym randomizowanego badania nad skutkami odstawienia leku było niepowodzenie leczenia, definiowane jako większe niż 30% pogorszenie od punktu początkowego okresu 3 i mniejsza niż 30% pozostałej poprawy od punktu początkowego okresu 1. Wyniki wykazały, że u statystycznie istotnie ($p < 0,0001$) mniejszej liczby pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cognimentin LA (75 pacjentów, 21,3%) niż w grupie otrzymującej placebo (57 pacjentów, 49,6%) (różnica w leczeniu 28,3%, 95% CI: 18,2%, 38,1%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Cognimentin LA (kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu) metylofenidat jest szybko wchłaniany i wytwarza bimodalny profil stężenia w osoczu (tzn. dwa wyraźne szczyty co około 4 godziny). Pierwsze szczytowe stężenia w osoczu są osiągane średnio po 1-2 godzinach po podaniu. AUC i szczytowe stężenie w osoczu są bezpośrednio proporcjonalne do dawki. Nie ma wyraźnych różnic w farmakokinetyce metylofenidatu między nadaktywnymi dziećmi i zdrowymi dorosłymi ochotnikami. Biodostępność bezwzględna wynosi $22 \pm 8\%$ w przypadku d-enancjomeru i $5 \pm 3\%$ w przypadku l-enancjomeru. Względna biodostępność produktu leczniczego Cognimentin LA podawanego raz na dobę jest porównywalna z taką samą całkowitą dawką tabletek metylofenidatu o krótkim działaniu podawanych dwa razy na dobę (w odstępie 4 godzin).

Wahania między szczytowym i minimalnym stężeniem metylofenidatu w osoczu są mniejsze w przypadku produktu leczniczego Cognimentin LA podawanego raz na dobę w porównaniu z krótko działającymi tabletkami produktu leczniczego metylofenidatu podawanymi dwa razy na dobę.

Wpływ posiłku

Produkt leczniczy Cognimentin LA można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Nie było żadnych różnic w biodostępności produktu leczniczego Cognimentin LA w przypadku podawania ze

śniadaniem o wysokiej zawartości tłuszczu lub przecierem z jabłek w porównaniu z podawaniem na czczo. Nie ma żadnego dowodu na uderzeniowe uwolnienie dawki w obecności lub braku posiłku.

W przypadku pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułki jej zawartość może być rozsypana na miękkim jedzeniu, takiej jak przecier jabłkowy i podana (patrz punkt 4.2).

Wpływ spożycia z przecierem jabłkowym, typowym śniadaniem lub śniadaniem o wysokiej zawartości tłuszczu na biodostępność metylofenidatu został porównany ze spożyciem na pusty żołądek. Nie wykazano żadnych skutków, albo tylko niewielkie skutki, wpływu posiłku po spożyciu z przecierem jabłkowym lub zwykłym śniadaniem w porównaniu ze spożyciem na pusty żołądek. AUC i C_{maks} były 15-23% niższe między 4-8 godzinami po spożyciu dl-metylofenidatu po śniadaniu o wysokiej zawartości tłuszczu w porównaniu ze spożyciem na pusty żołądek. Pierwszy t_{max} został przesunięty o 1,5 godziny (od 1,5 do 3,0), a drugi t_{max} o 2,5 godziny (5.5-8,0) w porównaniu ze stanami na czczo. Znaczenie kliniczne zmiany w AUC, C_{max} i t_{max} między 4-8 godzinami po spożyciu dl-metylofenidatu jest nieznane. W związku z tym zalecane jest monitorowanie przez lekarza prowadzącego.

Dystrybucja

We krwi metylofenidat i jego metabolity są dystrybuowane w osoczu (57%) i erytrocytach (43%). Metylofenidat i jego metabolity cechują się niskim poziomem wiązania białek osocza (10-33%). Objętość dystrybucji wyniosła $2,65 \pm 1,11$ L/kg mc. w przypadku d-metylofenidatu i $1,80 \pm 0,91$ L/kg mc. w przypadku l-metylofenidatu.

Metabolizm

Biotransformacja metylofenidatu przez karboksyloesterazę CES1A1 jest szybka i rozległa. Szczytowe stężenia w osoczu najważniejszego nieestryfikowanego metabolitu (kwas α -fenylo-2-piperidyno-octowy) utrzymują się około 2 godzin po podaniu metylofenidatu.

Te stężenia są 30–50 razy większe niż stężenia niezmienionej substancji.

Okres półtrwania kwasu alfa-fenylo-2-piperidyno-octowego jest w przybliżeniu dwukrotnie dłuższy w porównaniu z metylofenidatem, a średni klirens ogólnoustrojowy wynosi $0,17$ L/h/kg mc. Tylko niewielkie ilości hydroksylowanych metabolitów (np. hydroksymetylofenidat i kwas hydroksyrytalinowy) są wykrywalne. Aktywność terapeutyczna wydaje się być zasadniczo powodowana przez związek macierzysty.

Eliminacja

Metylofenidat jest eliminowany z osocza ze średnim okresem półtrwania eliminacji wynoszącym 2 godziny. Klirens ogólnoustrojowy wynosi $0,40 \pm 0,12$ L/h/kg mc. w przypadku d-metylofenidatu i $0,73 \pm 0,28$ L/h/kg mc. w przypadku l-metylofenidatu. Po podaniu doustnym od 78 do 97% dawki jest wydalane z moczem, a 1-3% z kałem w postaci metabolitów w ciągu 48-96 godzin. Tylko niewielkie ilości (< 1%) niezmienionego metylofenidatu pojawiają się w moczu. Większość dawki jest wydzielana z moczem jako kwas alfa-fenylo-2-piperidyno-octowy (od 60 do 86%).

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku

Nie ma wyraźnych różnic w farmakokinetyce metylofenidatu między nadaktywnymi dziećmi i zdrowymi dorosłymi ochotnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ mL/min) wskazują, że wydzielanie przez nerki niezmiennego metylofenidatu prawie nie ulega zmniejszeniu w przypadku zaburzeń czynności nerek ($GFR < 90$ mL/min). Jednak wydzielanie przez nerki metabolitu kwasu alfa-fenylo-2-piperydino-octowego może być zmniejszone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

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

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

Ciąża – rozwój embrionalny/płodowy

Uważa się, że metylofenidat nie jest teratogeny u szczurów i królików. Toksyczność płodową (to znaczy całkowita utrata miotu) i toksyczność u matki stwierdzano u szczurów przy dawkach toksycznych dla matki.

Rozwój neurobehawioralny u młodocianych

Wielokrotne podawanie doustne metylofenidatu młodym szczurom pokazało spadek spontanicznej aktywności lokomotorycznej przy wysokich dawkach jako wynik skutków farmakologicznych w tych dawkach. Ponadto u samic szczurów zaobserwowano obniżenie zdolności uczenia się przy wysokich dawkach. Znaczenie tych odkryć dla ludzi jest nieznane, ale prawdopodobnie jest ono niewielkie, ponieważ badania kliniczne wskazują, że metylofenidat jest dobrze tolerowany i poprawia efektywność uczenia się u dzieci.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Makrogol 6000

Sacharoza, ziarenka (skrobia kukurydziana i sacharoza)

Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)

Talk

Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czarny i żelaza tlenek czerwony (E 172) (dla mocy 10, 40 i 60 mg)

Żelaza tlenek żółty (E 172) (dla mocy 10, 30, 40 i 60 mg)

Tusz do nadruku

Szelak (E 904)

Tlenek żelaza czerwony (E 172)

Tlenek żelaza żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Potasu wodorotlenek (E 525)

Amoniak (E 527)

Glikol propylenowy (E 1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 i 100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu w butelce z HDPE z nakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i aluminiowym zamknięciem indukcyjnym.

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

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Straße 1

64646 Heppenheim

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg, pozwolenie nr:

20 mg, pozwolenie nr:

30 mg, pozwolenie nr:

40 mg, pozwolenie nr:

60 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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