

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mindetra, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Mindetra, 27 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Mindetra, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Mindetra, 54 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 18 mg zawiera 18 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 15,6 mg metylofenidatu.  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 27 mg zawiera 27 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 23,3 mg metylofenidatu.  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 36 mg zawiera 36 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 31,1 mg metylofenidatu.  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 54 mg zawiera 54 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 46,7 mg metylofenidatu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 18 mg zawiera 183,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej).  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 27 mg zawiera 184,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 36 mg zawiera 178,1 mg laktozy (w postaci jednowodnej).  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 54 mg zawiera 165,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki 18 mg: żółta, obustronnie wypukła tabletki o kształcie kapsułki, o wymiarach 6,6 mm x 11,9 mm z czarnym napisem „2392” po jednej stronie.  
Tabletki 27 mg: szara, obustronnie wypukła tabletki o kształcie kapsułki, o wymiarach 6,7 mm x 12,0 mm z czarnym napisem „2393” po jednej stronie.  
Tabletki 36 mg: biała, obustronnie wypukła tabletki o kształcie kapsułki, o wymiarach 6,7 mm x 12,0 mm z czarnym napisem „2394” po jednej stronie.  
Tabletki 54 mg: czerwono-brązowa, obustronnie wypukła tabletki o kształcie kapsułki, o wymiarach 6,8 mm x 12,0 mm z czarnym napisem „2395” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Produkt leczniczy Mindetra jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz u osób dorosłych, jako część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z

deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* – ADHD) w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne.

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

#### Szczególne uwarunkowania diagnostyczne ADHD u dzieci

Rozpoznanie powinno być zgodne z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i opierać się na kompleksowym wywiadzie i szczegółowym badaniu. Rozpoznanie powinno być potwierdzone przez dodatkową osobę i 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 z farmakoterapii. Ma on na celu stabilizowanie stanu dzieci z zespołem zaburzeń zachowania, który charakteryzować się może następującymi objawami: przewlekłą niemożnością skupiania uwagi przez dłuższy czas, rozproszeniem 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 ADHD, a decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.

Zasadnicze znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja psychospołeczna. Kiedy te środki zaradcze okażą się nieskuteczne, decyzję o zastosowaniu leków 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 produktu.

#### Szczególne uwarunkowania diagnostyczne ADHD u osób dorosłych

Rozpoznanie powinno być stawiane zgodnie z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i powinno opierać się na pełnym wywiadzie i ocenie pacjenta.

Nieznana jest specyficzna etiologia tego zespołu i nie ma jednego testu diagnostycznego. U osób dorosłych z ADHD występują wzorce objawów, charakteryzujące się niepokojem, niecierpliwością i brakiem koncentracji. Objawy, takie jak nadpobudliwość, zwykle słabną wraz z wiekiem, prawdopodobnie z powodu adaptacji, rozwoju neurologicznego i samoleczenia. Zaburzenia koncentracji są bardziej wyraźne i mają większy wpływ na osoby dorosłe z ADHD. Rozpoznanie u osób dorosłych powinno obejmować ustrukturyzowany wywiad z pacjentem w celu określenia aktualnych objawów. Warunkiem jest stwierdzenie występowania ADHD w dzieciństwie, które należy ustalić retrospektywnie (na podstawie dokumentacji pacjenta lub, jeśli nie jest ona dostępna, na podstawie odpowiednich i ustrukturyzowanych narzędzi/wywiadów). Wskazane jest potwierdzenie rozpoznania przez osoby trzecie i nie należy rozpoczynać leczenia, gdy weryfikacja objawów ADHD w dzieciństwie jest niepewna. Diagnoza nie może być stawiana wyłącznie na podstawie obecności jednego lub kilku objawów. Podstawą decyzji o zastosowaniu leku stymulującego u osób dorosłych musi być bardzo dokładna ocena, a rozpoznanie powinno obejmować umiarkowane lub ciężkie upośledzenie funkcjonowania w co najmniej dwóch sytuacjach (np. funkcjonowanie społeczne, akademickie i /lub zawodowe), wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Badanie przed rozpoczęciem leczenia

U osób dorosłych rozpoczynających stosowanie leku Mindetra oraz jeśli wymagają tego zalecenia obowiązujące w danym kraju, przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest konsultacja kardiologa w celu sprawdzenia, czy nie występują przeciwwskazania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przed przepisaniem produktu należy koniecznie przeprowadzić początkową ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca. Kompletna dokumentacja pacjenta powinna zawierać informacje o stosowanych jednocześnie produktach leczniczych, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach fizycznych i psychicznych lub ich objawach, przypadkach występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej i (lub) niewyjaśnionych przypadkach śmierci oraz dokładne zapisy w karcie rozwoju wzrostu i masy ciała zmierzonych przed leczeniem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia

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

- Ciśnienie tętnicze krwi oraz częstość akcji serca powinny być zapisywane na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy;
- Wzrost, masa ciała i apetyt u dzieci powinny być zapisywane przynajmniej raz na 6 miesięcy w prowadzonej karcie rozwoju;
- U osób dorosłych należy regularnie zapisywać masę ciała;
- Wystąpienie *de novo* lub nasilenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych powinno być sprawdzane podczas każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty.

Pacjentów należy obserwować pod kątem ryzyka pozorowanego stosowania (nielegalnej dystrybucji), niewłaściwego stosowania i nadużywania metylofenidatu.

#### Dostosowanie dawki

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki na początku leczenia metylofenidatem. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. W przypadku pacjentów, którym lekarz zamierza przepisać dawkę pomiędzy 18 mg i 36 mg, dostępna jest postać zawierająca dawkę 27 mg.

W przypadku dawek, których nie można podać z zastosowaniem tego produktu leczniczego, dostępne są inne moce oraz inne produkty lecznicze zawierające metylofenidat.

Dawkę można zwiększać stopniowo o 18 mg. Na ogół zaleca się dostosowywać dawkę w około tygodniowych odstępach.

#### *Dzieci*

Maksymalna dawka dobową wynosi 54 mg.

#### *Dorośli*

Maksymalna dawka dobową wynosi 72 mg.

#### Dawkowanie

##### *Dzieci / dorośli pacjenci nie leczeni wcześniej metylofenidatem*

Stosowanie produktu leczniczego Mindetra może nie być wskazane u wszystkich dzieci/dorosłych z zespołem ADHD. Mniejsze dawki krótko działających postaci metylofenidatu można uznać za

wystarczające w leczeniu dzieci/dorosłych niestosujących wcześniej metylofenidatu. Konieczne jest ostrożne dostosowanie dawki przez lekarza prowadzącego, aby uniknąć niepotrzebnego stosowania dużych dawek metylofenidatu. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Mindetra, dla dzieci/dorosłych aktualnie nie przyjmujących metylofenidatu lub dla dzieci/dorosłych przyjmujących inne niż metylofenidat leki stymulujące, wynosi 18 mg raz na dobę.

#### *Pacjenci aktualnie przyjmujący metylofenidat*

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Mindetra dla pacjentów przyjmujących obecnie metylofenidat trzy razy na dobę w dawce od 15 mg do 60 mg/dobę, podana jest w Tabeli 1. Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są na aktualnie stosowanym schemacie podawania leku oraz na ocenie klinicznej.

**TABELA 1**

**Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Mindetra u pacjentów przyjmujących wcześniej inne produkty zawierające metylofenidatu chlorowodorek**

| <b>Poprzednio stosowane dobowe dawki metylofenidatu chlorowodoru</b> | <b>Zalecana dawka produktu Mindetra</b> |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 5 mg trzy razy na dobę                                               | 18 mg raz na dobę                       |
| 10 mg trzy razy na dobę                                              | 36 mg raz na dobę                       |
| 15 mg trzy razy na dobę                                              | 54 mg raz na dobę                       |
| 20 mg trzy razy na dobę                                              | 72 mg raz na dobę                       |

Jeżeli przez miesiąc stosowania produktu w odpowiednio dostosowanej dawce nie obserwuje się poprawy, należy odstawić produkt.

#### *Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy)*

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

#### *Zmniejszenie dawki i przerywanie leczenia*

Leczenie należy przerwać, jeśli objawy nie ustąpią po miesiącu od odpowiedniego dostosowania dawkowania. Dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie w przypadku paradoksalnego nasilenia objawów lub wystąpienia innych ciężkich działań niepożądanych.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w wieku podeszłym. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej. Nie badano stosowania metylofenidatu w ADHD u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

##### *Zaburzenia czynności wątroby lub nerek*

Metylofenidat nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

##### *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.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Mindetra podawany jest doustnie raz na dobę, rano.

Produkt leczniczy Mindetra może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie wolno żuć, łamać, dzielić ani kruszyć (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Jaskra
- Guz chromochłonny nadnerczy (pheochromocytoma)
- W czasie stosowania nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu minimum 14 dni od odstawienia tych leków, z powodu ryzyka przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5)
- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej depresji, jądłowstrętu psychicznego/zaburzeń anorektycznych, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, schizofrenii, zaburzeń psychopatycznych/osobowości z pogranicza (*borderline*)
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiego, epizodycznego (typ I) zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (które nie jest dobrze kontrolowane)
- Wcześniej istniejące zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, w tym ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, dusznica, znaczące zaburzenia hemodynamiczne w przebiegu wrodzonej wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane zaburzeniami czynności kanałów jonowych)
- Wcześniej istniejące zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, nieprawidłowości naczyniowe w tym zapalenie naczyń lub udar.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich pacjentów z zespołem ADHD. Decyzja o zastosowaniu produktu musi opierać się na szczegółowej ocenie ciężkości i przewlekłości objawów u pacjentów. W przypadku dzieci, należy uwzględnić ich wiek (6-18 lat), oceniając nasilenie i przewlekłość objawów.

#### Długotrwałe (ponad 12 miesięcy) stosowanie 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. Leczenie metylofenidatem jest zwykle przerywane podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania u dzieci i młodzieży. Pacjenci poddawani długotrwałemu leczeniu (tj. powyżej 12 miesięcy) muszą być starannie kontrolowani, zgodnie z wytycznymi zawartymi w punktach 4.2 i 4.4. Należy monitorować: stan układu sercowo-naczyniowego, wzrastanie (dzieci), masę ciała, apetyt, pojawienie się *de novo* lub nasilenie wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, na które należy szczególnie zwrócić uwagę, to m.in.: ruchowe i wokalne tiki, agresywne i wrogie zachowanie, pobudzenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna persewercja.

Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy okres (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo weryfikować zasadność długotrwałego stosowania produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów, podejmując próby przerwania leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się, aby metylofenidat był odstawiany co najmniej raz w ciągu roku (u dzieci najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan pacjenta. Poprawa może

utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej. Nie badano stosowania metylofenidatu w ADHD u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### 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 (z oceną wywiadu rodzinnego i występowania przypadków nagłej śmierci sercowej lub niewyjaśnionych przypadków śmierci lub złośliwej arytmii) oraz przeprowadzić badania fizykalne, w celu wykrycia choroby serca i skierować na dalsze badania kardiologiczne, jeśli początkowa ocena wskazuje na obciążony wywiad lub chorobę serca. Pacjenci, u których podczas terapii metylofenidatem wystąpią objawy, takie jak: kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie, duszność lub inne objawy mogące sugerować chorobę serca, powinni zostać natychmiast poddani specjalistycznemu badaniu kardiologicznemu.

Analiza danych z badań klinicznych nad metylofenidatem stosowanym u dzieci i młodzieży z ADHD wykazała u tych pacjentów często podwyższone skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze o więcej niż 10 mmHg w stosunku do wartości grupy kontrolnej. Nie są znane krótko- ani długoterminowe kliniczne konsekwencje tych objawów sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży. Nie można wykluczyć możliwości powikłań w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych, szczególnie, gdy leczenie z okresu dziecięcego/młodzieńczego jest kontynuowane do dorosłości. **Zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, których zdrowiu zagraża zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub częstości akcji serca.** Patrz punkt 4.3 – stany, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane.

**Stan układu sercowo-naczyniowego powinien być starannie monitorowany. Należy zapisywać wartości ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca na siatce centylowej po każdej zmianie dawki i przynajmniej raz na 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.**

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

#### *Nagła śmierć i wcześniejsze nieprawidłowości budowy serca lub inne ciężkie zaburzenia serca*

Odnotowano przypadki nagłej śmierci w związku ze stosowaniem leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy w standardowej dawce u pacjentów, wśród których niektórzy mieli nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne choroby serca. Chociaż niektóre ciężkie choroby serca same mogą nieść zwiększone ryzyko nagłej śmierci, leki stymulujące nie są zalecane u pacjentów ze znanymi anomaliami budowy serca, kardiomiopatią, poważnymi zaburzeniami rytmu serca lub innymi poważnymi chorobami serca, ponieważ mogą spowodować u nich zwiększoną wrażliwość na sympatykomimetyczne działanie leków stymulujących.

#### *Dorośli*

U osób dorosłych przyjmujących leki stymulujące 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 stymulującymi.

#### *Nieprawidłowe stosowanie i epizody sercowo-naczyniowe*

Nieprawidłowe stosowanie leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy może być związane z nagłą śmiercią lub innymi ciężkimi, niepożądanymi objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

#### Zaburzenia naczyniowo-mózgowe

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

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

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

#### Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych w ADHD jest częste i należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu produktów stymulujących. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem należy zbadać pacjenta pod kątem istniejących zaburzeń psychicznych oraz zebrać wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychicznych (patrz punkt 4.2). W przypadku nowych objawów psychicznych lub zaostrzenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych, metylofenidat nie powinien być stosowany, jeśli korzyści nie przeważają nad ryzykiem dla pacjenta.

**Pojawienie się lub nasilanie zaburzeń psychicznych powinno być monitorowane podczas każdego dostosowywania dawki, a następnie co najmniej co 6 miesięcy oraz podczas każdej wizyty kontrolnej; może być wskazane zaprzestanie leczenia.**

#### *Zaostrzenie wcześniej istniejących objawów psychotycznych lub manii*

U pacjentów z psychozą podawanie metylofenidatu może zaostrzyć objawy zaburzeń zachowania i myślenia.

#### *Pojawienie się nowych objawów psychozy lub manii*

Metylofenidat stosowany w zwykłych dawkach może powodować, pojawiające się pod wpływem terapii, objawy psychotyczne (omamy wzrokowe, czuciowe, słuchowe oraz urojenia) lub objawy manii u pacjentów bez wcześniejszego wywiadu psychozy lub manii (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ metylofenidatu; właściwe może być przerwanie leczenia.

#### *Agresja lub wrogie zachowania*

Pojawienie się lub nasilanie agresji lub wrogich zachowań może być spowodowane leczeniem lekami stymulującymi. Zgłaszano występowanie agresji u pacjentów leczonych metylofenidatem (patrz punkt

4.8). Pacjenci leczeni metylofenidatem powinni być ściśle monitorowani pod względem wystąpienia lub nasilenia zachowań agresywnych lub wrogości na początku leczenia oraz po każdej zmianie dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej. Lekarze powinni ocenić potrzebę dostosowania schematu leczenia u pacjentów, u których występują zmiany zachowania, mając na uwadze, iż odpowiednie może być zwiększenie lub zmniejszenie dawki. Można też rozważyć przerwanie leczenia.

#### *Sklonności samobójcze*

Pacjenci, u których podczas leczenia ADHD pojawiają 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 (patrz punkt 4.8). Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną kliniczną dotyczącą występowania u dzieci tików lub zespołu Tourette'a. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod względem 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*

U pacjentów leczonych metylofenidatem zgłaszano stany lękowe, pobudzenie i napięcie (patrz punkt 4.8). Stosowanie metylofenidatu związane jest także z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia. U niektórych pacjentów niepokój prowadził do przerwania leczenia metylofenidatem. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy przeprowadzić ocenę kliniczną, czy nie występują te stany. Pacjenci powinni być **regularnie monitorowani, czy nie zaostrzają się te objawy w trakcie leczenia, po każdorazowej zmianie dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

#### *Postacie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego*

W przypadku leczenia metylofenidatem szczególną opieką należy objąć pacjentów z ADHD, u których stwierdza się współistniejące zaburzenie afektywne dwubiegunowe (w tym nieleczone zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I lub inne postacie tego zaburzenia), ze względu na możliwość wystąpienia u nich epizodu mieszanego/maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem należy dokładnie zbadać pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji, aby ustalić czy występuje u nich ryzyko zaburzenia afektywnego dwubiegunowego; badanie takie powinno obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny łącznie z wywiadem rodzinnym, dotyczącym samobójstw, zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i depresji. **Ścisłe, ciągłe monitorowanie ma kluczowe znaczenie u tych pacjentów (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne” i punkt 4.2). Należy monitorować pacjentów, czy nie występują objawy zaburzenia afektywnego dwubiegunowego po każdorazowej zmianie dawkowania, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej.**

#### Rozwój fizyczny

Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała i opóźnienie rozwoju fizycznego. Podczas leczenia metylofenidatem zgłaszano zmniejszenie masy ciała u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

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

przerwanie leczenia. Należy regularnie kontrolować masę ciała u osób dorosłych.

#### 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.

#### 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

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 zwrócić się o pomoc do lekarza.

#### Stosowanie z serotonergicznymi produktami leczniczymi

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego po jednoczesnym podawaniu metylofenidatu z serotonergicznymi produktami leczniczymi. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie metylofenidatu z serotonergicznymi produktami leczniczymi, ważne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego. Objawy te mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczna (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów, sztywność) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego trzeba niezwłocznie przerwać stosowanie metylofenidatu.

#### Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie lub pozorowane stosowanie

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem ryzyka pozorowanego stosowania (nielegalnej dystrybucji), niewłaściwego stosowania i nadużywania metylofenidatu.

Metylofenidat powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem uzależnieniem od leków lub alkoholu ze względu na możliwość nadużywania, bądź niewłaściwego lub pozorowanego stosowania.

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

Wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka nieprawidłowego przyjmowania produktu leczniczego (takich jak: współistniejące zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania lub zaburzenie afektywne dwubiegunowe), wcześniejsze lub obecne nadużywanie leku - wszystko to powinno być brane pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rodzaju stosowanej terapii zespołu ADHD. Ostrożność jest zalecana w przypadku niestabilnych emocjonalnie pacjentów, takich jak osoby z przebytem uzależnieniem od leków bądź alkoholu, ponieważ tacy pacjenci mogą samowolnie zwiększać dawkowanie.

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

### Odstawienie

W czasie odstawiania metylofenidatu wymagana jest uważna obserwacja pacjenta, ponieważ przerwanie podawania produktu leczniczego może ujawnić depresję, a także przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałych badań kontrolnych.

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

### Zmęczenie

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

### Wybór postaci metylofenidatu

Wybór odpowiedniej postaci metylofenidatu powinien zostać dokonany przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnych wskazań i zależy od zamierzonego okresu działania farmakologicznego.

### Testy na obecność substancji psychoaktywnych

Ten produkt leczniczy zawiera metylofenidat, który może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych na obecność amfetaminy, szczególnie w przypadku testów immunologicznych.

### Niewydolność nerek lub wątroby

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

### Skutki hematologiczne

Skutki długotrwałego leczenia metylofenidatem nie są do końca poznane. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia leukopenii, trombocytopenii, niedokrwistości lub innych nieprawidłowości łącznie z tymi, które wskazują na ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.8).

### Podawanie

Ze względu na specyfikę tabletek o przedłużonym uwalnianiu, produkt leczniczy Mindetra powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości. Pacjenci powinni być poinformowani, że tabletkę produktu leczniczego Mindetra musi być połknięta w całości i popita płynem. Tabletek nie wolno żuć, łamać, dzielić, ani rozkruszać.

### Substancja pomocnicza

#### *Laktoza*

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakokinetyczne

Nie wiadomo, w jaki sposób metylofenidat może wpływać na osoczowe stężenie jednocześnie podawanych produktów leczniczych. W związku z tym zaleca się ostrożność w stosowaniu

metrylofenidatu z innymi produktami leczniczymi, szczególnie z tymi o wąskim zakresie terapeutycznym.

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

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

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym*

Metylofenidat może zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia.

#### *Stosowanie z produktami leczniczymi, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi*

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów leczonych metylofenidatem i jakimkolwiek innym produktem leczniczym, który także może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi (patrz również akapity dotyczące zaburzeń naczyniowo-sercowych i naczyniowo-mózgowych w punkcie 4.4). Z powodu możliwości przełomu nadciśnieniowego metylofenidat jest przeciwwskazany u pacjentów leczonych (obecnie lub w ciągu ostatnich 2 tygodni) nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

#### *Stosowanie z alkoholem*

Alkohol może nasilać działania niepożądane (ze strony ośrodkowego układu nerwowego) psychoaktywnych produktów leczniczych, w tym metylofenidatu. Dlatego pacjentom zaleca się powstrzymywanie od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

#### *Stosowanie z serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi*

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego po jednoczesnym podawaniu metylofenidatu z serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie metylofenidatu z serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi, ważne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego trzeba niezwłocznie przerwać stosowanie metylofenidatu.

#### *Stosowanie z anestetykami halogenowymi*

Istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi i tętna w trakcie zabiegu chirurgicznego. W razie planowej operacji nie należy stosować metylofenidatu w dniu zabiegu.

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

Podczas jednoczesnego stosowania metylofenidatu i klonidyny zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym nagły zgon. Bezpieczeństwo długoterminowe 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 podawania metylofenidatu w skojarzeniu z lekami dopaminergicznymi, w tym lekami przeciwpyschotycznymi. Ponieważ dominującym działaniem metylofenidatu jest zwiększanie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy, może dojść do interakcji farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania tego produktu z bezpośrednimi i pośrednimi agonistami dopaminy (w tym z DOPA i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), jak

również z antagonistami dopaminy, w tym z lekami przeciwpsychotycznymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane z dużego badania kohortowego, dotyczącego około 3400 kobiet narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększenie 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 1000 kobiet przyjmujących metylofenidat w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z ciążami, w czasie których nie stosowano leku.

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

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję jedynie dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Metylofenidat nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży, chyba że z oceny klinicznej wynika, że przerwanie terapii stanowiłoby większe zagrożenie dla przebiegu ciąży.

##### Karmienie piersią

Metylofenidat przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie raportów uzyskanych z badań próbek mleka ludzkiego pobranych od pięciu matek, stężenia metylofenidatu w mleku skutkowały przyjmowaniem przez niemowlęta dawek wynoszących od 0,16% do 0,7% dawki matki dostosowanej do masy ciała, a proporcje stężeń w mleku do stężeń w osoczu matki mieściły się w zakresie od 1,1 do 2,7.

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 produkt leczniczy.

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

##### Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu metylofenidatu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono odpowiednich skutków w badaniach nieklinicznych.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia akomodacji, 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 w przypadku wystąpienia objawów, powinni unikać podejmowania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych u dzieci, młodzieży i osób dorosłych oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu do obrotu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, a także te, które zgłaszano dla

innych postaci metylofenidatu chlorowodoru. Jeżeli częstości występowania działania niepożądanego metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i innej postaci metylofenidat się różniły, uwzględniono największą obserwowaną częstość z tych dwóch baz danych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

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

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

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów           | Działania niepożądane |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                      |        |                                                                                               |              |
|-------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                           | Częstość              |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                      |        |                                                                                               |              |
|                                           | Bardzo często         | Często                                                                                                            | Niezbyt często                                                                                                                                                                       | Rzadko | Bardzo rzadko                                                                                 | Nieznana     |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |                       | Zapalenia jamy nosowo – gardłowej, Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>#</sup> , Zapalenie zatok <sup>#</sup> |                                                                                                                                                                                      |        |                                                                                               |              |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |                       |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                      |        | Niedokrwistość <sup>†</sup> , Leukopenia <sup>†</sup> , Trombocytopenia, Plamica małopłytkowa | Pancytopenia |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |                       |                                                                                                                   | Reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, obrzęk uszu, reakcje pęcherzowe, łuszczenie się skóry, pokrzywka, świąd, wysypki i wypryski skórne |        |                                                                                               |              |

|                                            |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                     | Jadłowstręt psychiczny,<br>Zmniejszenie apetytu <sup>†</sup> ,<br>Umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie długotrwałego stosowania u dzieci*                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia psychiczne*</b>              | Bezsenna, Nerwowość | Chwiejność emocjonalna, Agresja*, Pobudzenie*, Lęk* <sup>†</sup> , Depresja* <sup>#</sup> , Drażliwość, Nietypowe zachowania, Wahania nastroju, Tiki*, Bezsenność początkowa <sup>#</sup> , Nastrój depresyjny <sup>#</sup> , , Zmniejszone libido <sup>#</sup> , Napięcie <sup>#</sup> , Bruksizm <sup>∞</sup> , Napady paniki <sup>#</sup> | Zaburzenia psychiatryczne*, Omamy słuchowe, wzrokowe i czuciowe*, Złość, Myśli samobójcze*, Zmiany nastroju, Niepokój ruchowy <sup>†</sup> , Płaczliwość, Nasilenie istniejących już tików w zespole Tourette'a*, Słowotok, Nadmierna czujność, Zaburzenia snu | Mania* <sup>†</sup> , Dezorientacja, Zaburzenia libido, Stany splątania <sup>†</sup> , Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (w tym trichotillomania i dermatillomania) | Próba samobójcza (także dokonane samobójstwo)* <sup>†</sup> , Przemijający nastrój depresyjny*, Nieprawidłowe myślenie, Apatia <sup>†</sup> | Urojenia* <sup>†</sup> , Zaburzenia myślenia*, Uzależnienie. Przypadki nadużywania i uzależnienia częściej opisywano dla postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu |

|                                    |           |                                                                                                                                     |                                                                    |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b> | Ból głowy | Zawroty głowy, Dyskinezy, Hiperaktywność psychoruchowa, Senność, Parestezje <sup>#</sup> , Ból głowy typu napięciowego <sup>#</sup> | Sedacja, Drżenie <sup>†</sup> , Letarg <sup>#</sup>                |                                                                | Drgawki, Ruchy choreoatetotyczne, Odwracalne niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS; doniesienia słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali również inne leki. Rola metylofenidatu w tych przypadkach nie jest pewna). | Zaburzenia naczyniowo – mózgowe* <sup>†</sup> (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowe, incydenty mózgowo-naczyniowe, zapalenie tętnic mózgowych, zatory naczyń mózgowych), Napady drgawkowe typu grand mal*, Migrena <sup>†</sup> , Jąkanie (dysfemia) |
| <b>Zaburzenia oka</b>              |           | Zaburzenia akomodacji <sup>#</sup>                                                                                                  | Niewyraźne widzenie <sup>†</sup> , Zespół suchego oka <sup>#</sup> | Trudności w akomodacji, Zaburzenia widzenia, Podwójne widzenie |                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rozszerzenie źrenic, Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>  |           | Zawroty głowy <sup>#</sup>                                                                                                          |                                                                    |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia serca*</b>           |           | Zaburzenia rytmu, Tachykardia, Kołatanie serca                                                                                      | Ból w klatce piersiowej                                            | Dławica piersiowa                                              | Zatrzymanie pracy serca, Zawał mięśnia sercowego                                                                                                                                                                                                                                    | Tachykardia nadkomorowa, Bradykardia, Skurcze dodatkowe komór <sup>†</sup> , Skurcze dodatkowe <sup>†</sup>                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia naczyniowe*</b>      |           | Nadciśnienie tętnicze krwi                                                                                                          | Uderzenia gorąca <sup>#</sup>                                      |                                                                | Zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, Chłód obwodowy <sup>†</sup> , Objaw Raynauda                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                       |  |                                                                                                                                                                              |                                                                            |                             |                                                                                                                                                                                                      |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  | Kaszel,<br>Ból jamy ustnej i gardła                                                                                                                                          | Duszność <sup>†</sup>                                                      |                             |                                                                                                                                                                                                      | Krwawienie z nosa                                          |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  | Ból w nadbrzuszu,<br>Biegunka,<br>Nudności <sup>†</sup> ,<br>Dyskomfort w jamie brzusznej,<br>Wymioty,<br>Suchość w jamie ustnej <sup>†</sup> ,<br>Niestrawność <sup>#</sup> | Zaparcia <sup>†</sup>                                                      |                             |                                                                                                                                                                                                      |                                                            |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |  | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>#</sup>                                                                                                              | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                 |                             | Zaburzenie czynności wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby i śpiączka wątrobowa<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi,<br>Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi <sup>†</sup> |                                                            |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |  | Łysienie,<br>Świąd,<br>Wysypka,<br>Pokrzywka,<br>Nadmierne pocenie się <sup>†</sup> ,                                                                                        | Obrzęk naczynioruchowy,<br>Reakcje pęcherzowe,<br>Złuszczenie się naskórka | Wysypka plamkowa,<br>Rumień | Rumień wielopostaciowy,<br>Złuszczające zapalenie skóry,<br>Stała wysypka polekowa                                                                                                                   |                                                            |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |  | Ból stawów,<br>Napięcie mięśni,<br>Skurcze mięśni <sup>#</sup>                                                                                                               | Ból mięśni <sup>†</sup> ,<br>Drżenie mięśni                                |                             | Skurcze mięśni                                                                                                                                                                                       | Szczękościsk <sup>∞</sup>                                  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |  |                                                                                                                                                                              | Krwiomocz,<br>Częstomocz                                                   |                             |                                                                                                                                                                                                      | Nietrzymanie moczu                                         |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                         |  | Zaburzenia wzwodu <sup>#</sup>                                                                                                                                               |                                                                            | Ginekomastia                |                                                                                                                                                                                                      | Priapizm*,<br>Intensywne erekcje*,<br>Długotrwałe erekcje* |

|                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                    |                         |  |                                                                     |                                                                         |
|----------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |  | Gorączka,<br>Opóźnienie wzrostu podczas przedłużonego stosowania u dzieci *,<br>Zmęczenie <sup>†</sup> ,<br>Drażliwość <sup>#</sup> ,<br>Uczucie roztrzęsienia <sup>#</sup> ,<br>Astenia <sup>#</sup> ,<br>Pragnienie <sup>#</sup> | Ból w klatce piersiowej |  | Nagła śmierć sercowa*                                               | Dyskomfort w klatce piersiowej <sup>†</sup> ,<br>Bardzo wysoka gorączka |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       |  | Zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca (zwykle zwiększenie) *,<br>Zmniejszenie masy ciała*,                                                                                                                      | Szmery serca*,          |  | Zmniejszenie liczby płytek,<br>Nieprawidłowa liczba białych krwinek |                                                                         |

\* Patrz punkt 4.4

<sup>#</sup> Częstości występowania uzyskane w badaniach klinicznych u dorosłych, nie u dzieci i młodzieży; mogą być również właściwe dla dzieci i młodzieży.

<sup>†</sup> Częstości występowania uzyskane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży i zgłaszane częściej w badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych.

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

#### 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 farmaceutycznych o przedłużonym czasie działania.

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

#### Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania metylofenidatem. Leczenie polega na zastosowaniu odpowiednich środków wspomagających.

Należy chronić pacjenta przed samouszkodzeniem oraz zewnętrznymi bodźcami, które mogą nasilić już występującą nadpobudliwość. Nie zbadano skuteczności stosowania węgla aktywnego.

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Sympatykomimetyki działające ośrodkowo, Kod ATC: N06BA04

#### Mechanizm działania

Metylofenidatu chlorowodorek jest łagodnym środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania terapeutycznego w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) nie jest znany. Przypuszcza się, że metylofenidat blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy przez neuron presynaptyczny oraz zwiększa uwalnianie tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Metylofenidat jest racemiczną mieszaniną, składającą się z izomerów lewo- i prawoskrętnych. Izomer prawoskrętny jest bardziej aktywny farmakologicznie niż izomer lewoskrętny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Dzieci*

Ocena metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w głównych badaniach klinicznych została przeprowadzona u 321 dzieci już przyjmujących metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu oraz u 95 dzieci nieleczonych wcześniej żadnym produktem zawierającym metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu.

Badania kliniczne u dzieci wykazały, że działanie metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu utrzymywało się przez około 12 godzin, po przyjęciu produktu raz na dobę, rano.

##### *Dorośli*

Wykazano krótkoterminową skuteczność metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek od 18 do 72 mg/dobę. W pięciu kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, z podwójnie ślełą próbą, trwających od 5 do 13 tygodni, zbadano 1523 dorosłe osoby z ADHD w wieku od 18 do 65 lat. Metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był oceniany w 2 badaniach z zastosowaniem stałej dawki i 3 badaniach z zastosowaniem elastycznej dawki, z wykorzystaniem instrumentów opartych na DSM-IV do oceny nasilenia objawów ADHD u

osób dorosłych. W dwóch badaniach z zastosowaniem stałej dawki, Skala Connera Oceny ADHD u Dorosłych (ang. *Conner's Adult ADHD Rating Scales*, CAARS) wykazała, że całkowita punktacja objawów ADHD zmniejszyła się, wskazując na złagodzenie nasilenia objawów ADHD, od wartości wyjściowej do punktu końcowego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. W jednym badaniu z zastosowaniem stałej dawki, wszystkie poziomy dawek metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wykazały klinicznie istotnie większą kontrolę objawów ( $p < 0,05$  dla wszystkich poziomów dawek), w porównaniu z placebo, mierzona zmniejszeniem całkowitego wyniku w skali CAARS. W drugim badaniu z ustaloną dawką, dawka 72 mg/dobę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, a nie 54 mg/dobę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, okazała się być statystycznie istotna w porównaniu z placebo, w zmniejszeniu całkowitej liczby punktów w skali CAARS objawów ADHD od punktu wyjściowego do punktu końcowego, w podwójnie ślepej próbie wśród dorosłych osób z ADHD ( $p = 0,0024$ ).

W dwóch badaniach z zastosowaniem elastycznej dawki, średnie zmiany najmniejszych kwadratów (LS) w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitej punktacji skali oceny objawów ADHD u osób dorosłych (ang. *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale*, AISRS) w punkcie końcowym, były statystycznie istotne (Badanie 1:  $p = 0,012$ ; Badanie 2:  $p < 0,001$ ) dla końcowej dawki metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu z placebo (Badanie 1: -10,6 dla metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu vs. -6,8 dla placebo; Badanie 2: -16,9 dla metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu vs. -12,0 dla placebo). W trzecim badaniu z zastosowaniem elastycznej dawki metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Badanie 3) wykazano klinicznie istotnie większą kontrolę objawów ( $p < 0,0001$ ) w porównaniu z placebo, mierzona zmniejszeniem całkowitej punktacji skali CAARS. Średnia zmiana LS od wartości wyjściowych do wizyty końcowej (tydzień 8) w całkowitych wynikach objawów ADHD w skali CAARS-O:SV wynosiła -10,9 w grupie, otrzymującej metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i -6,9 w grupie placebo (w oparciu o populację ITT).

W Badaniu 2. z zastosowaniem elastycznej dawki, wielkość poprawy całkowitej punktacji w skali AISRS była istotnie statystycznie większa w grupie otrzymującej metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż w grupie placebo ( $p = 0,0037$ ). Średnia różnica LS (95% CI) w porównaniu z placebo wynosiła -5,3 (-8,9, -1,7). W Badaniu 3. z zastosowaniem elastycznej dawki, wielkość poprawy w punktacji CAARS-O:SV była statystycznie istotnie większa w grupie otrzymującej metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż w grupie placebo ( $p = 0,0063$ ). Średnia różnica LS (95% CI) w porównaniu z placebo wynosiła -3,9 (-6,6, -1,1).

Dorośli pacjenci leczeni metylofenidatem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w czterech długoterminowych badaniach otwartych, trwających od 6 do 12 miesięcy, uzyskali poprawę we wszystkich ocenianych punktach końcowych skuteczności, co świadczy o stabilnym działaniu produktu w czasie, w zakresie zmniejszania objawów ADHD. W jednym otwartym badaniu w środowisku lokalnym, leczenie metylofenidatem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy, przyniosło poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie średniej globalnej oceny skuteczności zarówno przez pacjenta, jak i przez prowadzącego badanie. W drugim badaniu, w którym osobom dorosłym z ADHD podawano metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 1 roku w średniej dawce końcowej 67,4 mg/dobę, wykazano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitej punktacji AISRS, ze średnią zmianą wynoszącą -18,7 na wizycie końcowej. W trzecim badaniu długoterminowym, trwającym 48 tygodni, u osób dorosłych z ADHD otrzymujących metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w średniej dawce końcowej 46,6 mg/dobę, stwierdzono zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w średniej łącznej punktacji objawów ADHD wg DSM-IV w skali CAARS o -17,2 w punkcie końcowym. W czwartym badaniu metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był oceniany w 52-tygodniowym badaniu otwartym z udziałem osób, które wcześniej ukończyły krótkoterminowe badanie kontrolowane placebo i krótkoterminowe badanie przedłużone otwartą próbą. Dorośli z ADHD otrzymywali metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w średniej dawce końcowej 53,8 mg/dobę i wykazywali stabilne zmniejszenie objawów ADHD w czasie. Ocena CAARS dokonana przez badacza poprawiła się podczas fazy otwartej badania i była niższa w punkcie końcowym (średnie zmniejszenie o 1,9 w stosunku do wartości wyjściowej).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Metylofenidat wchłania się szybko. Po doustnym podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobom dorosłym, otoczka ulega rozpuszczeniu, zapewniając początkowe maksymalne stężenie metylofenidatu przez około 1 do 2 godzin. Metylofenidat zawarty w rdzeniu tabletki jest stopniowo uwalniany przez kolejne kilka godzin. Maksymalne stężenia w osoczu są osiągane po około 6-8 godzinach od podania produktu leczniczego, po czym stężenie metylofenidatu w osoczu stopniowo się zmniejsza. Metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowany raz na dobę minimalizuje wahania pomiędzy maksymalnym a minimalnym stężeniem leku, które związane są z natychmiastowym uwalnianiem metylofenidatu przyjmowanego trzy razy na dobę. Zakres wchłaniania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanego raz na dobę jest ogólnie porównywalny do produktów konwencjonalnych, z natychmiastowym uwalnianiem substancji czynnej.

Po przyjęciu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 18 mg raz na dobę u 36 osób dorosłych, średnie parametry farmakokinetyczne wynosiły:  $C_{max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/mL),  $T_{max}$   $6,8 \pm 1,8$  godziny,  $AUC_{inf}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng·h/mL) oraz  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  godziny.

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po pojedynczym oraz wielokrotnym podaniu produktu raz na dobę, co wskazuje na brak znaczącej kumulacji metylofenidatu.  $AUC$  oraz  $t_{1/2}$  po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego raz na dobę są zbliżone do tych samych parametrów po pierwszym podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 18 mg.

Po podaniu osobom dorosłym pojedynczych dawek metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 18 mg do 72 mg raz na dobę, maksymalne stężenie w osoczu krwi ( $C_{max}$ ) oraz pole pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu ( $AUC_{inf}$ ) były proporcjonalne do dawki.

### Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie metylofenidatu w osoczu u osób dorosłych zmniejsza się dwuwkładniczo. Po podaniu doustnym metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu okres półtrwania metylofenidatu wynosił w przybliżeniu 3,5 godziny. Metylofenidat i jego metabolity wiążą się z białkami osocza w około 15%. Objętość dystrybucji wynosi około 13 litrów/kg mc.

### Metabolizm

U ludzi metylofenidat metabolizowany jest głównie poprzez deestryfikację do kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (PPA, około 50-krotnie większe stężenie od stężenia substancji niezmienionej), który ma niewielką aktywność lub nie ma aktywności farmakologicznej. Ocenia się, że u osób dorosłych metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawany raz na dobę, jest metabolizowany do PPA, co odpowiada metabolizmowi metylofenidatu podawanego trzy razy na dobę. Metabolizm po podaniu pojedynczej dawki oraz po wielokrotnym podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest zbliżony.

### Eliminacja

Okres półtrwania metylofenidatu w fazie eliminacji u osób dorosłych po podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosił około 3,5 godziny. Po podaniu doustnym około 90% dawki produktu leczniczego jest wydalane z moczem, a 1 % do 3% z kałem w postaci metabolitów, w ciągu 48 do 96 godzin. Niewielkie ilości metylofenidatu wydalonego w postaci niezmienionej znajdują się w moczu (mniej niż 1% dawki). Głównym metabolitem wydalany z moczem jest kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (60%-90%).

Po doustnym podaniu ludziom oznakowanego radioaktywnie metylofenidatu, około 90% aktywności radiologicznej wykrywa się w moczu. Głównym metabolitem metylofenidatu występującym w moczu jest kwas alfa-fenylpiperydynooctowy (PPA), stanowiąc w przybliżeniu 80% podanej dawki.

#### Wpływ pokarmu

U pacjentów nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych czy farmakodynamicznych, gdy metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawany był po śniadaniu obfitującym w tłuszcze lub na pusty żołądek.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Płeć*

U zdrowych dorosłych osób, średnie zależne od dawki wartości  $AUC_{inf}$  dla metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosiły 36,7 ng.h/mL u mężczyzn i 37,1 ng.h/mL u kobiet. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy tymi grupami.

##### *Rasa*

U zdrowych dorosłych osób otrzymujących metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, zależne od dawki wartości  $AUC_{inf}$  były spójne w różnych grupach etnicznych. Jednakże, wielkości badanych populacji były niewystarczające, by wychwycić różnice etniczne dotyczące farmakokinetyki produktu.

##### *Wiek*

Nie badano właściwości farmakokinetycznych metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. U dzieci w wieku 7-12 lat parametry farmakokinetyczne po podaniu dawki metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 18 mg, 36 mg i 54 mg przedstawiały się odpowiednio (średnia $\pm$ SD):  $C_{max}$  6,0 $\pm$ 1,3; 11,3 $\pm$ 2,6 oraz 15,0 $\pm$ 3,8 ng/mL;  $T_{max}$  9,4 $\pm$ 0,02; 8,1 $\pm$ 1,1; 9,1 $\pm$ 2,5 godziny i  $AUC_{0-11,5}$  50,4 $\pm$ 7,8; 87,7 $\pm$ 18,2; 121,5 $\pm$ 37,3 ng.h/mL.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma danych dotyczących stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Po doustnym podaniu ludziom radioaktywnie oznakowanego metylofenidatu, był on intensywnie metabolizowany i około 80% radioaktywności stwierdzono w moczu, w którym był wydalany kwas alfa-fenylpiperydynooctowy (PPA). Ponieważ nerki nie są istotną drogą wydalania metylofenidatu, uważa się, że niewydolność nerek ma niewielki wpływ na właściwości farmakokinetyczne metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma danych dotyczących stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

### **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 niskich wielokrotnościach dawek stosowanych w praktyce klinicznej.

#### Ciąża – rozwój zarodkowy/płodowy

Uważa się, że metylofenidat nie jest teratogeny u szczurów i królików. Toksyczność płodową (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**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kwas fumarowy  
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer  
Trietylu cytrynian  
Talk

#### Skład otoczki

*Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg:*

Alkohol poliwinylowy częściowo bezwodny  
Makrogol 3350  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

*Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 27 mg:*

Alkohol poliwinylowy częściowo bezwodny  
Makrogol 3350  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Indygotyna, lak aluminiowy (E 132)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

*Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg:*

Alkohol poliwinylowy częściowo bezwodny  
Makrogol 3350  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)

*Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 54 mg:*

Alkohol poliwinylowy częściowo bezwodny  
Makrogol 3350  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

#### Tusz

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki:

Tabletki 18 mg: 3 miesiące

Tabletki 27 mg: 6 miesięcy

Tabletki 36 mg: 6 miesięcy

Tabletki 54 mg: 6 miesięcy

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Tabletki 18 mg: 28, 30 lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki 27 mg: 28, 30 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki 36 mg: 28, 30 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki 54 mg: 28, 30 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mindetra, 18 mg: 29377

Mindetra, 27 mg: 29378

Mindetra, 36 mg: 29379

Mindetra, 54 mg: 29380

### **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**