

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Difumenil, 27 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 27 mg metylofenidatu chlorowodoru (*Methylphenidati hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 7,76 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Jasnozielone, okrągłe tabletki powlekane z otworkiem uwalniającym (z widoczną małą, okrągłą dziurką) po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ang. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder - ADHD)

Difumenil jest wskazany do stosowania w ramach kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, jeśli metody niefarmakologiczne są niewystarczające. Leczenie musi nadzorować lekarz specjalizujący się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD na podstawie dokładnego wywiadu i oceny stanu psychicznego pacjenta. Rozpoznanie nie można postawić wyłącznie na podstawie obecności jednego lub więcej objawów.

Dokładna etiologia tego zespołu nie jest znana, nie istnieje również pojedynczy test diagnostyczny. Ustalenie właściwego rozpoznania wymaga zastosowania narzędzi oceny stanu somatycznego oraz specjalistycznych instrumentów psychologicznych, edukacyjnych i społecznych.

Kompleksowy program leczenia obejmuje zwykle oddziaływania psychologiczne, edukacyjne i społeczne, jak również farmakoterapię. Jego celem jest ustabilizowanie funkcjonowania dziecka z zespołem zachowań, który charakteryzuje się takimi objawami, jak przewlekłe utrzymywanie się krótki zakres uwagi w wywiadzie, tendencja do rozpraszania uwagi, chwiejność emocjonalna, impulsywność, nadruchość o średnim lub znacznym nasileniu, nieznaczne objawy neurologiczne i nieprawidłowy zapis EEG. Uczenie się może być zaburzone lub nie.

Nie u wszystkich dzieci z ADHD wskazane jest leczenie produktem leczniczym Difumenil, a decyzję o jego zastosowaniu należy podjąć na podstawie bardzo dokładnej oceny nasilenia i przewlekłości objawów w zależności od wieku dziecka.

Zasadniczą rolę odgrywa umieszczenie dziecka w odpowiedniej szkole, na ogół konieczne są też oddziaływania psychospołeczne. Jeśli metody niefarmakologiczne okazują się niewystarczające,

podstawą decyzji o przepisaniu leku psychostymulującego musi być dokładna ocena stopnia nasilenia objawów. Metylofenidat należy stosować tylko w zarejestrowanych wskazaniach i zgodnie z wytycznymi dotyczącymi jego przepisywania i rozpoznawania ADHD.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży.**

### Badanie przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem metylofenidatu konieczna jest wstępna ocena czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym ciśnienia tętniczego i tętna. Kompleksowy wywiad lekarski powinien uwzględniać dane dotyczące innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, zaburzeń lub objawów somatycznych i psychiatrycznych występujących obecnie lub w przeszłości, wywiadu rodzinnego z uwzględnieniem przypadków nagłego zgonu sercowego lub z niewyjaśnionych przyczyn oraz dokładny zapis wzrostu i masy ciała na siatce centylowej przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Bieżąca kontrola stanu zdrowia

Należy systematycznie kontrolować wzrastanie, stan psychiczny i czynność układu krążenia (patrz także punkt 4.4).

- Ciśnienie tętnicze i tętno należy rejestrować na siatce centylowej podczas każdej zmiany dawki, a następnie co najmniej raz na 6 miesięcy.
- Dane dotyczące wzrostu, masy ciała i łaknienia należy rejestrować co najmniej raz na 6 miesięcy; wzrost należy zapisywać na siatce centylowej.
- Wystąpienie nowych lub zaostrzenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych należy monitorować podczas każdej zmiany dawki, a następnie co najmniej raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty lekarskiej.

Należy kontrolować, czy pacjenci nie pozorują przyjmowania produktu leczniczego, nie stosują go niezgodnie z zaleceniami lub czy nie nadużywają metylofenidatu.

## Dawkowanie

### Ustalanie dawki

Na początku leczenia produktem leczniczym Difumenil konieczne jest ostrożne i stopniowe zwiększanie dawki. Ustalanie dawki należy rozpocząć od dawki możliwie najmniejszej. Tabletki o mocy 27 mg przeznaczone są dla pacjentów, którym przepisuje się dawkę między 18 mg a 36 mg.

Mogą być dostępne produkty lecznicze o innej mocy lub inne produkty zawierające metylofenidat.

Dawkę można zmieniać każdorazowo o 18 mg. Dawkę dostosowuje się na ogół w odstępach około tygodnia.

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Difumenil wynosi 54 mg.

### *Pacjenci, którzy wcześniej nie przyjmowali metylofenidatu*

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w tej grupie pacjentów jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Stosowanie produktu leczniczego Difumenil może nie być wskazane u wszystkich dzieci z ADHD. W leczeniu pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali metylofenidatu, mogą być wystarczające mniejsze dawki metylofenidatu w postaciach krótko działających. Konieczne jest ostrożne dostosowywanie dawki przez lekarza prowadzącego w celu uniknięcia dawek większych niż jest to konieczne. Zalecana dawka początkowa produktu Difumenil dla pacjentów, którzy dotychczas nie stosowali metylofenidatu lub dla pacjentów otrzymujących inne leki psychostymulujące (inne niż metylofenidat), wynosi 18 mg raz na dobę.

*Pacjenci, którzy obecnie przyjmują metylofenidat*

W tabeli 1 podane są dawki produktu Difumenil zalecane dla pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia stosują metylofenidat w dawkach od 15 do 45 mg trzy razy na dobę. Zalecenia dotyczące dawkowania uwzględniają dotychczasowy schemat dawkowania i ocenę kliniczną stanu pacjenta.

**Tabela 1**

**Zalecane dawkowanie podczas zamiany innych produktów leczniczych zawierających chlorowoderek metylofenidatu na Difumenil**

Wcześniej stosowana dawka dobową chlorowodoru metylofenidatu	Zalecana dawka produktu Difumenil
5 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	18 mg raz na dobę
10 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	36 mg raz na dobę
15 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	54 mg raz na dobę

Jeśli w ciągu miesiąca stosowania produktu leczniczego w odpowiedniej dawce nie obserwuje się poprawy, Difumenil należy odstawić.

#### Długotrwałe (ponad 12 miesięcy) stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie musi i nie powinno trwać przez czas nieograniczony. Stosowanie metylofenidatu zwykle kończy się w okresie dojrzwania lub po jego zakończeniu. Lekarz, który decyduje się na stosowanie metylofenidatu przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży z ADHD, powinien okresowo weryfikować zasadność długotrwałego leczenia danego pacjenta. W tym celu należy próbnie odstawić produkt leczniczy i ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się stosowanie przerw w leczeniu metylofenidatem co najmniej raz w roku, aby ocenić stan kliniczny dziecka (najlepiej w czasie wakacji szkolnych). Poprawa może się utrzymywać po czasowym lub trwałym odstawieniu produktu leczniczego.

#### Zmniejszanie dawki i odstawianie leku

Leczenie należy przerwać w razie braku poprawy po miesięcznym stosowaniu produktu leczniczego w odpowiedniej dawce. Jeśli wystąpi paradoksalne zaostrzenie objawów lub wystąpią inne ciężkie działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lek.

#### Dorośli

U młodzieży, u której objawy utrzymują się do okresu wejścia w dorosłość i u której wykazano jednoznacznie korzyści z leczenia, wskazane może być stosowanie produktu Difumenil w wieku dorosłym. Jednak rozpoczęcie leczenia metylofenidatem u dorosłych nie jest właściwe (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### Osoby w podeszłym wieku

Metylofenidatu nie należy stosować u osób w podeszłym wieku. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

#### Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Metylofenidatu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

#### Sposób stosowania

Tabletki Difumenil należy połykać w całości popijając płynem. Nie wolno ich żuć, dzielić ani kruszyć (patrz punkt 4.4).

Difumenil można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Difumenil przyjmuje się raz na dobę, rano.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jaskra.
- Guz chromochłonny.
- Leczenie niewybiórczymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) lub przez co najmniej 14 dni od ich odstawienia, ze względu na ryzyko przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).
- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza.
- Rozpoznana obecnie lub w przeszłości ciężka depresja, jądłowstręt psychiczny (lub zaburzenie odżywiania typu anorektycznego), skłonności samobójcze, objawy psychotyczne, ciężkie zaburzenia nastroju, mania, schizofrenia, zaburzenie osobowości o typie psychopatycznym lub osobowość z pogranicza.
- Rozpoznane obecnie lub w przeszłości ciężkie, epizodyczne zaburzenie afektywne dwubiegunowe (typu 1) (nieodstatecznie kontrolowane farmakoterapią).
- Rozpoznane wcześniej choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycy tętnic obwodowych, dławica piersiowa, wrodzone choroby serca z istotnymi zmianami hemodynamicznymi, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu z możliwym zagrożeniem życia, kanałopatie (zaburzenia wywołane nieprawidłową czynnością kanałów jonowych).
- Rozpoznane wcześniej choroby mózgowo-naczyniowe: tętniak mózgu, choroby naczyń, takie jak zapalenie naczyń lub udar.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzję o zastosowaniu tego leku należy podjąć na podstawie dokładnej oceny nasilenia i przewlekłego charakteru objawów występujących u dziecka w zależności od jego wieku.

#### Długotrwałe (ponad 12 miesięcy) leczenie dzieci i młodzieży

Nie oceniano systematycznie bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania metylofenidatu w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie musi i nie powinno trwać przez czas nieograniczony. Leczenie przerywa się zazwyczaj w okresie dojrzewania lub po jego zakończeniu. Pacjentów leczonych długotrwałe (tzn. ponad 12 miesięcy) należy starannie i na bieżąco monitorować, zgodnie z zaleceniami podanymi w punktach 4.2 i 4.4, które obejmują ocenę czynności układu sercowo-naczyniowego, wzrastania, łaknienia, rozwoju nowych lub zaostrzenia wcześniejszych zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, które należy uwzględnić w kontroli stanu zdrowia, opisano niżej. Są to m.in. (ale nie tylko) tiki ruchowe i wokalne, zachowania agresywne lub wrogie, pobudzenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna skłonność do persewacji.

Lekarz, który podejmuje decyzję o stosowaniu metylofenidatu przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży z ADHD, powinien okresowo weryfikować zasadność długotrwałego leczenia każdego pacjenta, wprowadzając próby odstawienia produktu leczniczego na jakiś czas i oceniając funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się odstawianie metylofenidatu co najmniej raz w roku w celu oceny stanu psychicznego dziecka (najlepiej podczas wakacji szkolnych). Poprawa może się utrzymywać w przypadku czasowego lub trwałego odstawienia produktu leczniczego.

#### Stosowanie u dorosłych

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w leczeniu początkowym u dorosłych lub rutynowej kontynuacji leczenia u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Jeśli przerwanie leczenia po ukończeniu przez młodocianego pacjenta 18 lat nie powiodło się, może być konieczne kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym. Konieczność dalszego leczenia należy regularnie weryfikować i podejmować w rocznych odstępach.

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Metylofenidatu nie należy stosować u osób w podeszłym wieku. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

#### Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Metylofenidatu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

#### Czynność układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów, u których rozważa się rozpoczęcie stosowania leków psychostymulujących, należy zebrać dokładny wywiad (w tym wywiad rodzinny pod kątem występowania nagłego zgonu sercowego lub zgonu z niewyjaśnionych przyczyn oraz złośliwych komorowych zaburzeń rytmu serca) oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe w celu oceny możliwych chorób serca. Jeśli wstępne dane wskazują na możliwość występowania chorób serca w przeszłości lub obecnie, konieczna jest dalsza ocena stanu pacjenta przez kardiologa. Specjalista kardiolog powinien pilnie zbadać pacjentów, u których podczas leczenia metylofenidatem występują takie objawy, jak kołatanie serca, ból w klatce piersiowej spowodowany wysiłkiem, niewyjaśniona utrata przytomności, duszność lub inne objawy wskazujące na chorobę serca.

Analizy danych z badań klinicznych dotyczących stosowania metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD wykazały, że u pacjentów przyjmujących ten lek często mogą występować zmiany ciśnienia tętniczego (rozkurczowego i skurczowego) o ponad 10 mmHg w stosunku do grupy kontrolnej. Nie są znane krótko- i długoterminowe następstwa kliniczne tych działań na układ krążenia u dzieci i młodzieży. Nie można wykluczyć możliwości powikłań klinicznych związanych ze zmianami obserwowanymi w trakcie badania klinicznego, zwłaszcza gdy leczenie rozpoczęte u dziecka lub młodocianego pacjenta kontynuowane jest w wieku dorosłym. **Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których na skutek zwiększenia ciśnienia tętniczego lub tętna może wystąpić zaostrzenie przebiegu istniejącej choroby somatycznej.** Choroby, w przebiegu których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane - patrz punkt 4.3.

**Należy uważnie monitorować stan układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie tętnicze i tętno należy rejestrować na siatce centylowej podczas każdej zmiany dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy.**

Stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane w przebiegu niektórych rozpoznanych wcześniej chorób układu krążenia, **jeśli nie zaleci inaczej specjalista kardiolog dziecięcy (patrz punkt 4.3).**

#### *Nagły zgon i wcześniej występujące strukturalne zaburzenia serca lub inne ciężkie choroby serca*

U dzieci opisywano przypadki nagłego zgonu w związku ze stosowaniem leków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy w typowych dawkach. U niektórych z tych dzieci występowały strukturalne zaburzenia serca lub inne ciężkie choroby serca. Wprawdzie same niektóre ciężkie choroby serca mogą nieść większe ryzyko nagłego zgonu, jednak nie zaleca się stosowania leków psychostymulujących u dzieci i młodzieży z rozpoznanymi strukturalnymi zaburzeniami serca, kardiomiopatią, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca lub innymi poważnymi problemami kardiologicznymi, które mogą prowadzić do zwiększonej podatności na działanie sympatykomimetyczne leków z tej grupy.

#### *Niewłaściwe stosowanie a zdarzenia sercowo-naczyniowe*

Niewłaściwe stosowanie substancji pobudzających ośrodkowy układ nerwowy może mieć związek z występowaniem nagłych zgonów lub innych ciężkich, niepożądanych zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.

#### Zaburzenia mózgowo-naczyniowe

Zaburzenia mózgowo-naczyniowe, w których stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane, patrz punkt 4.3.

Pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka (takie jak choroby układu krążenia w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków zwiększających ciśnienie tętnicze krwi) należy badać

podczas każdej wizyty, czy po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy neurologiczne.

Zapalenie naczyń mózgowych jest prawdopodobnie bardzo rzadką reakcją idiosynkratyczną na metylofenidat. Mało jest danych wskazujących na możliwość wyodrębnienia grup ryzyka, a wystąpienie objawów może być pierwszym wskaźnikiem istniejącego problemu klinicznego. Wczesne rozpoznanie poparte uzasadnionym podejrzeniem może pozwolić na szybkie odstawienie metylofenidatu i wczesne rozpoczęcie leczenia. Dlatego takie rozpoznanie należy brać pod uwagę u każdego pacjenta, u którego podczas leczenia metylofenidatem wystąpią nowe objawy neurologiczne odpowiadające zmianom związanym z niedokrwieniem mózgu. Do objawów tych należą silne bóle głowy, drętwienie, osłabienie, porażenia i zaburzenia koordynacji, widzenia, mowy, języka lub pamięci.

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

#### Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych z ADHD jest częste i należy o tym pamiętać przepisując pacjentowi leki psychostymulujące. W razie wystąpienia nowych zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia przebiegu wcześniejszych zaburzeń, metylofenidat można podawać tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają zagrożenia dla pacjenta.

**Należy monitorować rozwój lub zaostrzenia przebiegu zaburzeń psychicznych podczas każdej zmiany dawki, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty u lekarza. W niektórych sytuacjach może być wskazane przerwanie leczenia.**

#### *Zaostrzenie występujących wcześniej objawów psychotycznych lub maniakalnych*

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

#### *Wystąpienie nowych objawów psychotycznych lub maniakalnych*

Metylofenidat stosowany w zwykłych dawkach leczniczych może wywołać objawy psychotyczne (omamy wzrokowe/dotykowe/słuchowe i urojenia) lub maniakalne u dzieci i młodzieży bez epizodów psychozy lub manii w wywiadzie. Jeśli wystąpią objawy maniakalne lub psychotyczne, należy brać pod uwagę możliwy związek przyczynowy z zastosowaniem metylofenidatu. W niektórych sytuacjach może być wskazane przerwanie leczenia.

#### *Zachowania agresywne lub wrogie*

Wystąpienie lub nasilenie agresji lub wrogości może być wywołane stosowaniem leków psychostymulujących. Agresję notowano u pacjentów leczonych metylofenidatem (patrz punkt 4.8). Pacjentów leczonych metylofenidatem należy uważnie monitorować na początku leczenia, podczas każdej zmiany dawki, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty lekarskiej, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się zachowania agresywne lub wrogie. U pacjentów, u których wystąpią zmiany w zachowaniu, lekarz powinien ocenić potrzebę dostosowania schematu leczenia, biorąc pod uwagę korzyści ze zwiększenia lub zmniejszenia dawki. Można też rozważyć przerwanie leczenia.

#### *Skłonności samobójcze*

Lekarz powinien niezwłocznie ocenić stan psychiczny pacjentów, u których w trakcie leczenia ADHD wystąpią myśli lub zachowania samobójcze. Należy pamiętać o możliwości zaostrzenia przebiegu istniejącej choroby psychicznej i potencjalnym związku przyczynowym z zastosowaniem metylofenidatu. Konieczne może być leczenie choroby psychicznej, ponadto należy rozważyć możliwość odstawienia metylofenidatu.

#### *Tiki*

Stosowanie metylofenidatu wiąże się z wystąpieniem lub nasileniem tików ruchowych i werbalnych. Opisywano również zaostrzenie przebiegu zespołu Tourette'a. Przed rozpoczęciem podawania

metylofenidatu należy przeanalizować wywiad rodzinny i przeprowadzić badanie pod kątem występowania tików lub zespołu Tourette'a. Podczas leczenia metylofenidatem należy monitorować występowanie lub nasilenie tików. **Kontrola leczenia powinna odbywać się podczas każdej zmiany dawki, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty u lekarza.**

#### *Lęk, pobudzenie psychoruchowe lub zdenerwowanie*

U pacjentów leczonych metylofenidatem zgłaszano występowanie lęku, pobudzenia i napięcia psychicznego (patrz punkt 4.8). Metylofenidat może również zaostrzyć objawy lęku, pobudzenia psychoruchowego lub zdenerwowania (napięcia psychicznego), a lęk u niektórych pacjentów był przyczyną przerwania stosowania metylofenidatu. Ocena kliniczna tych objawów powinna poprzedzić zastosowanie metylofenidatu. **Należy regularnie monitorować stan pacjentów pod kątem występowania lub zaostrzania się tych objawów podczas leczenia, podczas każdej zmiany dawki, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty u lekarza.**

#### *Postacie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania metylofenidatu w leczeniu ADHD u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (w tym z nieleczonym zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I i innymi postaciami zaburzenia afektywnego dwubiegunowego) ze względu na ryzyko wystąpienia epizodu mieszanego lub maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem należy przeprowadzić badanie przesiewowe pacjentów z objawami depresyjnymi w celu ustalenia ryzyka zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Badanie powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący chorób psychicznych, w tym występowania samobójstw, zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i depresji w wywiadzie rodzinnym. **U tych pacjentów konieczna jest staranna i systematyczna kontrola (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne” oraz punkt 4.2). Monitorowanie objawów należy przeprowadzać podczas każdej zmiany dawki, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty u lekarza.**

#### Rozwój fizyczny

Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci notowano umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i opóźnienie wzrastania.

Wpływ metylofenidatu na ostateczny wzrost i masę ciała nie jest obecnie znany. Badania są w toku.

**Podczas leczenia metylofenidatem należy kontrolować rozwój fizyczny pacjenta. Wzrost, masę ciała i łaknienie należy rejestrować przynajmniej raz na 6 miesięcy; należy także uaktualniać siatki centylowe wzrostu.** U pacjentów, u których wzrastanie lub przyrost masy ciała odbiegają od wartości oczekiwanych, może być konieczne przerwanie leczenia metylofenidatem.

#### Napady padaczkowe

Metylofenidat należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie, u pacjentów z wcześniejszymi zmianami w EEG, ale bez napadów i rzadko u pacjentów bez drgawek w wywiadzie i bez zmian w EEG. Jeśli częstość napadów padaczkowych zwiększa się lub występują nowe napady, należy przerwać leczenie metylofenidatem.

#### 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.

#### Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie i stosowanie pozorowane

Pacjentów należy starannie monitorować ze względu na ryzyko stosowania metylofenidatu niezgodnie z przeznaczeniem (rekreacyjnego), stosowania niewłaściwego i nadmiernego.

Metylofenidat należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznany uzależnieniem od substancji psychoaktywnych lub alkoholu ze względu na możliwość nadużywania, szkodliwego używania lub używania rekreacyjnego.

Przewlekłe nadużywanie metylofenidatu może prowadzić do znacznej tolerancji i uzależnienia psychicznego z różnego stopnia nieprawidłowym zachowaniem. Mogą występować jawne epizody psychotyczne, zwłaszcza jako reakcja na nadużywanie drogą pozajelitową.

Decyzja o sposobie leczenia ADHD powinna obejmować wszystkie okoliczności, takie jak wiek pacjenta, istnienie czynników ryzyka dla zaburzenia związanego z używaniem substancji psychoaktywnych (tj. współistnienie zaburzenia opozycyjno-buntowniczego, zaburzenia zachowania lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego), nadużywanie substancji psychoaktywnych w przeszłości lub obecnie. Konieczna jest ostrożność w przypadku pacjentów niestabilnych emocjonalnie, na przykład uzależnionych od substancji psychoaktywnych lub alkoholu w wywiadzie, gdyż pacjenci tacy mogą przyjmować większe dawki leku z własnej inicjatywy.

Dla niektórych pacjentów, u których występuje duże ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych, metylofenidat i inne leki psychostymulujące mogą nie być odpowiednie; w takich sytuacjach należy rozważyć zastosowanie innych leków niż leki psychostymulujące.

#### Odstawianie leku

Podczas odstawiania leku konieczny jest ścisły nadzór, gdyż może ujawnić się depresja, a także przewlekła nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałej obserwacji kontrolnej.

Ścisły nadzór konieczny jest również podczas odstawiania leku u pacjentów nadużywających go ze względu na możliwość rozwoju ciężkiej depresji.

#### Zmęczenie

Metylofenidatu nie należy stosować w celu zapobiegania lub leczenia normalnych stanów zmęczenia.

#### Wybór postaci produktu leczniczego zawierającego metylofenidat

Decyzję o wyborze postaci produktu leczniczego zawierającego metylofenidat podejmuje lekarz prowadzący w oparciu o indywidualne wskazania i wymagany czas trwania leczenia.

#### Testy na obecność substancji psychoaktywnych

Produkt leczniczy zawiera metylofenidat, który może dawać fałszywie dodatnie wyniki badań na obecność pochodnych amfetaminy, zwłaszcza testów immunologicznych.

#### Niewydolność nerek lub wątroby

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania metylofenidatu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

#### Wpływ na parametry hematologiczne

Nie jest znane bezpieczeństwo długotrwałego stosowania metylofenidatu. Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli wystąpi leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość lub inne zmiany, w tym zmiany wskazujące na poważne zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

#### Możliwość wystąpienia niedrożności przewodu pokarmowego

Ponieważ tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające metylofenidat nie odkształcają się w znaczącym stopniu podczas przechodzenia przez przewód pokarmowy, zazwyczaj nie powinno się ich podawać pacjentom ze znacznym zwężeniem żołądka lub jelit (o podłożu chorobowym lub jatrogenym), a także pacjentom z dysfagią lub dużymi trudnościami w połykaniu tabletek. Istnieją rzadkie doniesienia o występowaniu objawów niedrożności u pacjentów z rozpoznaniem zwężeniem przewodu pokarmowego po przyjęciu nieulegających odkształceniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Ze względu na specyfikę tabletek o przedłużonym uwalnianiu, Difumenil należy stosować tylko u pacjentów, którzy są w stanie połykać tabletki w całości. Pacjentów należy poinformować, że tabletki te należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć. Lek zawarty jest w niewchłanialnej otoczce, skonstruowanej tak, aby uwalniała lek z kontrolowaną



szybkością. Otoczka tabletki jest wydalana z ustroju. Pacjentów nie powinna niepokoić obecność w stolcu otoczki przypominającej wyglądem tabletkę.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Interakcje farmakokinetyczne

Nie wiadomo, w jaki sposób metylofenidat może wpływać na stężenie w osoczu innych podawanych jednocześnie leków. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania metylofenidatu z innymi lekami, zwłaszcza o wąskim przedziale terapeutycznym.

Udział enzymów układu cytochromu P450 w metabolizmie metylofenidatu nie jest klinicznie istotny. Leki pobudzające lub hamujące aktywność enzymów cytochromu P450 prawdopodobnie nie wywierają znaczącego wpływu na farmakokinetykę metylofenidatu. I odwrotnie, enancjomery D i L metylofenidatu nie hamują znacząco aktywności enzymów układu cytochromu P450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A).

Jednak niektóre doniesienia wskazują, że metylofenidat może hamować metabolizm leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny). Podczas rozpoczęcia lub przerywania leczenia metylofenidatem może być konieczne dostosowanie dawek tych leków (jeśli były wcześniej stosowane) i pomiar ich stężenia w osoczu (lub czasu krzepnięcia w przypadku pochodnych kumaryny).

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

Metylofenidat może zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

##### *Stosowanie w połączeniu z lekami zwiększającymi ciśnienie tętnicze*

Zaleca się ostrożność u pacjentów leczonych metylofenidatem i innymi lekami, które mogą zwiększać ciśnienie tętnicze krwi (patrz także podpunkty dotyczące chorób sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w punkcie 4.4).

Ze względu na możliwość wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych (obecnie lub w ciągu ostatnich 2 tygodni) niewybiórczymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

##### *Stosowanie z alkoholem*

Alkohol może nasilać niepożądane działanie psychoaktywnych produktów leczniczych (w tym metylofenidatu) na OUN. Dlatego nie należy pić alkoholu podczas leczenia metylofenidatem.

##### *Stosowanie z anestetykami halogenowymi*

Istnieje ryzyko nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego podczas zabiegów chirurgicznych. Nie należy podawać metylofenidatu w dniu planowej operacji.

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

Nie przeprowadzono systematycznej długotrwałej oceny bezpieczeństwa stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną lub innymi agonistami receptora alfa-2-adrenergicznego o działaniu ośrodkowym.

#### *Stosowanie z lekami dopaminergicznymi*

Zaleca się ostrożność podczas stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z lekami dopaminergicznymi, w tym z lekami przeciwpsychotycznymi. Ponieważ główne działanie metylofenidatu polega na zwiększaniu stężenia dopaminy w przestrzeni pozakomórkowej, jego stosowanie może powodować interakcje farmakodynamiczne podczas jednoczesnego zastosowania bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy (w tym DOPA i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) lub antagonistów dopaminy, w tym leków przeciwpsychotycznych.

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

### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania metylofenidatu u kobiet w ciąży.

W spontanicznych zgłoszeniach opisano przypadki toksyczności krążeniowo-oddechowej u noworodków, zwłaszcza tachykardię u płodu i niewydolność oddechową.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania metylofenidatu w czasie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje, że opóźnienie leczenia może stanowić większe ryzyko dla przebiegu ciąży.

### Karmienie piersią

Metylofenidat przenika do mleka kobiecego.

Jak wskazują wyniki badania próbek mleka od pięciu matek, metylofenidat osiąga takie stężenie w mleku, że karmione piersią niemowlę otrzymuje dawki stanowiące od 0,16% do 0,7% dawki przyjętej przez matkę, dostosowanej do masy ciała. Stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki wyniósł od 1,1 do 2,7.

Opisano przypadek niemowlęcia, u którego wystąpiło niewyjaśnione zmniejszenie masy ciała w okresie narażenia na lek. Stan dziecka powrócił do normy i nastąpiło zwiększenie masy ciała po przerwaniu przez matkę leczenia metylofenidatem. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią bądź czy przerwać leczenie metylofenidatem lub czasowo wstrzymać jego stosowanie, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano istotnych działań.

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

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, w tym trudności w akomodacji, podwójne i nieostre widzenie. Lek może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia opisanych objawów i poinformować, że w razie ich wystąpienia powinni unikać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Poniższa tabela pokazuje wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem metylofenidatu

w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, notowane podczas badań klinicznych u dzieci, młodzieży i dorosłych oraz spontanicznie zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, a także opisywane w związku ze stosowaniem metylofenidatu chlorowodoru w innych postaciach. Jeśli częstotści działań niepożądanych metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w innych postaciach farmaceutycznych były różne, stosowano największą wartość z obu baz danych.

Ocena częstotści:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

częstotść nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Częstotść					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstotść nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>#</sup> , zapalenie zatok <sup>#</sup>				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Niedokrwistość <sup>†</sup> , leukopenia <sup>†</sup> , małopłytkowość, plamica małopłytkowa	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, tj. obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, obrzęk małżowiny usznej, zmiany pęcherzowe, zmiany złuszczone, pokrzywki, świąd, wysypki i wykwity skórne			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*		Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia <sup>†</sup> , umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu podczas długotrwałego stosowania u dzieci*				
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść, nerwowość	Labilność emocjonalna, agresja*	Zaburzenia psychotyczne*, omamy słuchowe,	Mania* <sup>†</sup> , dezorientacja, zaburzenia	Próby samobójcze (w tym dokonane)	Urojenia* <sup>†</sup> , zaburzenia myślenia*,

		pobudzenie*, lęk*†, depresja*#, drażliwość, nieprawidłowe zachowanie, nagle zmiany nastroju, tiki*, początkowa bezsenna*, nastrój depresyjny#, zmniejszone libido#, napiecie#, bruksizm#, napad paniki#	wzrokowe i dotykowe*, złość, myśli samobójcze*, zmiany nastroju, niepokój†, płaczliwość, nasilenie tików w zespole Tourette'a*, słowotok, nadmierna czujność, zaburzenia snu	popędu płciowego, stan splątania†,	samobójstwo)* †, przemijający nastrój depresyjny*, nieprawidłowe myślenie, apatia†, powtarzające się zachowania, nadmierne skupianie się na czymś	uzależnie- nie. Opisano przypadki nadużywa- nia i uzależnie- nia, częściej od produktów o natychmias- towym uwalnianiu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bóle głowy	Zawroty głowy, dyskinezy, nadmierna aktywność psychoruchowa, senność, parestezje#, uciskowy ból głowy#	Nadmierne uspokojenie, drżenie mięśni†, letarg#		Drgawki, ruchy choreoateto- tyczne, odwracalne ubytki neurologiczne spowodowane niedokrwienie m, złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS) (opisane przypadki były słabo udokumentowa- ne i w większości z nich pacjenci otrzymywali również inne leki, dlatego rola metylofenidatu w patogenezie NMS jest niejasna)	Zaburzenia mózgowo- naczynio- we*† (w tym zapalenie naczyń, krwawie- nia mózgowe, udary, zapalenie tętnic mózgo- wych, niedroż- ność naczyń mózgo- wych). Napady drgawko- we typu grand mal*, migrena†
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia akomodacji#	Nieostre widzenie†, suche oko#	Trudności w akomodacji, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie		Rozszerze- nie źrenic
<b>Zaburzenia ucha i błędniaka</b>		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego#				
<b>Zaburzenia serca</b>		Zaburzenia rytmu, tachykardia, kołatanie serca	Ból w klatce piersiowej	Dławica piersiowa	Zatrzymanie krążenia, zawał mięśnia sercowego	Częstos- kurcz nadkomoro- -wy, bradykar- dia, skurcze dodatkowe

						komorowe †, skurcze dodatkowe ogólnie†
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Nadciśnienie tętnicze	Uderzenia gorąca#		Zapalenie i (lub) niedrożność tętnic mózgowych, ziębnięcie kończyn†, zjawisko Raynauda	
<b>Zaburzenia układu oddechowego , klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Kaszel, ból w obrębie jamy ustnej i gardła	Duszność†			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Bóle w nadbrzuszu, biegunka, nudności†, odczucie dyskomfortu w jamie brzuszej, wymioty, suchość w jamie ustnej†, niestrawność#	Zaparcie†			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Zwiększenie aktywności aminotransfera- zy alaninowej#	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Nieprawidłowa czynność wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby i śpiączka wątrobową, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi†	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, choroby pęcherzowe, choroby przebiegające ze złuszczeniem naskórka	Nadmierna potliwość†, wysypka plamista, rumień	Rumień wielopostacio- wy, złuszczające zapalenie skóry, trwale wykwity polekowe	
<b>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle stawów, napięcie mięśni#, skurcze mięśni#	Bóle mięśni†, drżenie mięśni		Kurcze mięśni	

<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Krwiomocz, częstomocz			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Zaburzenia wzwodu <sup>#</sup>		Ginekomastia		Priapizm, intensywne i długotrwałe erekcje
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Gorączka, opóźnienie wzrastania podczas długotrwałego stosowania u dzieci*, uczucie zmęczenia <sup>†</sup> , drażliwość <sup>#</sup> , uczucie roztrzęsienia <sup>#</sup> , astenia <sup>#</sup> , pragnienie <sup>#</sup>	Ból w klatce piersiowej		Nagły zgon sercowy*	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej <sup>†</sup> , wysoka gorączka
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zmiany ciśnienia tętniczego i tętna (przeważnie zwiększenie)*, zmniejszenie masy ciała*	Szmary sercowe*		Zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba krwinek białych	

\* Patrz punkt 4.4

# Częstość ustalona na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych, a nie badań u dzieci i młodzieży; może odnosić się również do dzieci i młodzieży.

† Częstość ustalona na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży i większa w przebiegu badań klinicznych u dorosłych pacjentów.

#### 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/e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Podczas leczenia pacjentów, którzy przedawkowali metylofenidat, należy pamiętać o tym, że jest on zawarty w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu.

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Ostre przedawkowanie może spowodować, głównie na skutek nadmiernego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego i układu współczulnego, wymioty, pobudzenie, drżenia mięśniowe, wzmożenie odruchów, fasykulacje, drgawki (po których może wystąpić śpiączka), euforię, splątanie, omamy, majaczenie, pocenie się, nagle zaczerwienienie twarzy, ból głowy, wysoką gorączkę, tachykardię, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic i suchość błon śluzowych.

## Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

Leczenie polega na zastosowaniu odpowiedniego postępowania podtrzymującego.

Pacjenta należy chronić przed samouszkodzeniem i działaniem bodźców zewnętrznych, które mogą nasilać występującą nadpobudliwość.

W celu podtrzymania krążenia i wymiany oddechowej konieczne jest leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej. Hipertermia może wymagać ochładzania zewnętrznego.

Nie ustalono skuteczności dializy otrzewnowej lub hemodializy pozaustrojowej w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki działające ośrodkowo.

Kod ATC: N06BA04

#### Mechanizm działania

Metylofenidatu chlorowodorek jest lekiem o łagodnym działaniu pobudzającym ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Mechanizm działania w zespole nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) nie jest znany. Uważa się, że metylofenidat hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy w neuronach presynaptycznych i zwiększa uwalnianie tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej.

Metylofenidat jest mieszaniną racemiczną składającą się z izomerów D i L. Izomer D wykazuje większą aktywność farmakologiczną niż izomer L.

#### Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

W kluczowych badaniach klinicznych metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oceniano u 321 pacjentów, których stan kliniczny był wcześniej ustabilizowany metylofenidatem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (ang. immediate release, IR) oraz u 95 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej metylofenidatu w postaci IR.

Badania kliniczne wykazały, że działanie metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowanego raz na dobę, rano, utrzymywało się do 12 godzin po podaniu.

Ośmiuset dziewięćdziesięciu dziewięciu (899) dorosłych pacjentów z ADHD w wieku od 18 do 65 lat oceniano w trzech kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, trwających od 5 do 13 tygodni. Wykazano pewną krótkotrwałą skuteczność metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce dobowej od 18 do 72 mg, ale obserwacje te nie były zgodne w okresie przekraczającym 5 tygodni. W jednym badaniu, w którym odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie nasilenia objawów o najmniej 30% w skali oceny ADHD Connera (CAARS) w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniu 5. (punkt końcowy) i analizowano uznając pacjentów, dla których nie było danych z ostatniej wizyty kontrolnej, za niereagujących na leczenie, stwierdzono znacząco większy odsetek odpowiedzi na leczenie metylofenidatem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 18, 36 lub 72 mg na dobę w porównaniu z placebo. W dwóch pozostałych badaniach, gdy uznano pacjentów, dla których nie było danych z ostatniej wizyty kontrolnej za niereagujących na leczenie, stwierdzono liczbową przewagę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nad placebo, ale nie wykazano znaczącej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów spełniających zdefiniowane uprzednio kryteria odpowiedzi na leczenie między metylofenidatem a placebo.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Metylofenidat jest szybko wchłaniany. U osób dorosłych po podaniu doustnym metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu otoczka zewnętrzna tabletki rozpuszcza się, a lek osiąga początkowe maksymalne stężenie po upływie około 1 do 2 godzin. Metylofenidat zawarty w wewnętrznej warstwie tabletki uwalnia się stopniowo w ciągu następnych kilku godzin. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po upływie około 6 do 8 godzin, następnie wartości te zmniejszają się stopniowo. Przyjmowanie metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę minimalizuje wahania między maksymalnymi i minimalnymi wartościami stężenia leku w osoczu, występujące podczas stosowania metylofenidatu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu przyjmowanego trzy razy na dobę. Wielkości wchłaniania metylofenidatu z tabletki o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanej raz na dobę i z tradycyjnych produktów o natychmiastowym uwalnianiu są zazwyczaj porównywalne.

U 36 dorosłych osób średnie wartości parametrów farmakokinetycznych po podaniu metylofenidatu w dawce 18 mg raz na dobę wynosiły:  $C_{max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{max}$   $6,8 \pm 1,8$  (h),  $AUC_{inf}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng·h/ml) i  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (h).

Nie notowano różnic w farmakokinetyce metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po podaniu w dawce pojedynczej i po podaniu dawek wielokrotnych (raz na dobę), co wskazuje na brak znaczącej kumulacji leku w organizmie. Wartości  $AUC$  i  $t_{1/2}$  po dawkowaniu wielokrotnym (raz na dobę) są zbliżone do wartości uzyskiwanych po podaniu pierwszej dawki metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynoszącej 18 mg.

U osób dorosłych po podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w pojedynczych dawkach 18 mg, 36 mg i 54 mg na dobę, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-inf)}$  metylofenidatu były proporcjonalne do dawki.

### Dystrybucja

U dorosłych stężenia metylofenidatu w osoczu po podaniu doustnym zmniejszają się dwuwykładniczo. Okres półtrwania metylofenidatu u osób dorosłych po podaniu doustnym metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu wynosił około 3,5 godziny. Stopień wiązania z białkami metylofenidatu i jego metabolitów wynosi około 15%. Pozorna objętość dystrybucji metylofenidatu wynosi około 13 litrów/kg.

### Metabolizm

U ludzi metylofenidat jest metabolizowany głównie przez deestryfikację do kwasu alfa-fenylopiperydynoocetowego (PPA, którego stężenie jest około 50-krotnie większe niż stężenie substancji niezmienionej), który nie jest aktywny lub ma niewielką aktywność farmakologiczną. U dorosłych metabolizm metylofenidatu zawartego w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu podawanych raz na dobę, oceniany jako przemiana do PPA, jest zbliżony do metabolizmu metylofenidatu w postaci podawanej trzy razy na dobę. Metabolizm dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobny.

### Wydalenie

U osób dorosłych okres półtrwania metylofenidatu w fazie eliminacji po podaniu metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu wynosił około 3,5 godziny. Po podaniu doustnym około 90% dawki wydala się w postaci metabolitów w moczu w ciągu 48 do 96 godzin, a 1 do 3% z kałem. Niewielkie ilości metylofenidatu w postaci niezmienionej wykrywa się w moczu (mniej niż 1%). Głównym metabolitem obecnym w moczu jest kwas alfa-fenylopiperydynoocetowy (60-90%).

U ludzi po podaniu doustnym metylofenidatu znakowanego izotopem około 90% radioaktywności wykrywano w moczu. Głównym metabolitem był PPA, który stanowił około 80% dawki.

### Wpływ pokarmu

Nie stwierdzono różnic między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanego po spożyciu śniadania z dużą zawartością tłuszczu lub na czczo.



## Szczególne grupy pacjentów

### *Płeć*

U zdrowych dorosłych osób średnie wartości  $AUC_{(0-inf)}$  skorygowane względem dawki dla metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu wynosiły 36,7 ng·h/ml u mężczyzn i 37,1 ng·h/ml u kobiet, bez zauważalnych różnic między grupami.

### *Rasa*

U zdrowych dorosłych osób otrzymujących metylofenidat w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu wartości  $AUC_{(0-inf)}$  skorygowane względem dawki były zgodne w różnych grupach etnicznych, jednak wielkość próby mogła być niewystarczająca do wykrycia zmienności parametrów farmakokinetycznych w zależności od pochodzenia etnicznego.

### *Wiek*

Nie badano farmakokinetyki metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. U dzieci w wieku od 7 do 12 lat parametry farmakokinetyczne metylofenidatu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu po podaniu dawki 18, 36 i 54 mg wynosiły odpowiednio (średnia±SD):  $C_{max}$  6,0±1,3, 11,3±2,6 i 15,0±3,9 ng/ml,  $T_{max}$  9,4±0,02, 8,1±1,1 oraz 9,1±2,5 godziny i  $AUC_{0-11,5}$  odpowiednio 50,4±7,8, 87,7±18,2, 121,5±37,3 ng·h/ml.

### *Niewydolność nerek*

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z niewydolnością nerek. U ludzi po podaniu doustnym metylofenidatu znakowanego radioizotopem lek był intensywnie metabolizowany i około 80% radioaktywności wykrywane było w moczu w postaci PPA. Ponieważ nie jest to istotna droga wydalania metylofenidatu, niewydolność nerek prawdopodobnie ma niewielki wpływ na farmakokinetykę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

### *Niewydolność wątroby*

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Rakotwórczość

W badaniach działania rakotwórczego trwających całe życie u szczurów i myszy odnotowano zwiększoną liczbę złośliwych nowotworów wątroby, ale tylko u samców myszy. Znaczenie tej obserwacji w praktyce klinicznej nie jest znane.

Metylofenidat nie wpływał na aktywność rozrodczą i płodność w dawkach nieznacznie (kilkakrotnie) przekraczających dawki stosowane w praktyce klinicznej.

### Wpływ na przebieg ciąży i rozwój zarodka lub płodu

Ocenia się, że metylofenidat nie wykazuje działania teratogennego u szczurów i królików. Toksyczne działanie na płód (np. utrata całego miotu) i organizm ciężarnej samicy obserwowano u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Warstwa z substancją czynną*

Polietylenu tlenek

Kwas bursztynowy

Powidon (K 25)

Butylohydroksytoluen  
Kwas stearynowy

*Warstwa bez substancji czynnej*

Polietylenu tlenek  
Sodu chlorek  
Powidon (K 25)  
Butylohydroksytoluen  
Żelaza tlenek, czerwony (E172)  
Kwas stearynowy

*Warstwa rozdzielająca*

Celulozy octan  
Poloksamer 188

*Otoczka z substancją czynną*

Hypromeloza  
Kwas bursztynowy

Otoczka

Opadry II white:

- laktoza jednowodna
  - hypromeloza
  - tytanu dwutlenek (E171)
  - makrogol 4000
- Żelaza tlenek czarny (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Brak specjalnych zaleceń.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w butelki z HDPE z zakrętką z PP oraz środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 28, 30, 50, 56, 98, 100, 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20921

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.2013 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.01.2017 r.

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

21.06.2019