

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methylphenidate Mylan, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Methylphenidate Mylan, 27 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Methylphenidate Mylan, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Methylphenidate Mylan, 54 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Methylphenidate Mylan 18 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 18 mg metylofenidatu chlorowodorku (co odpowiada 15,57 mg metylofenidatu)

[Methylphenidate Mylan 27 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 27 mg metylofenidatu chlorowodorku (co odpowiada 23,35 mg metylofenidatu)

[Methylphenidate Mylan 36 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 36 mg metylofenidatu chlorowodorku (co odpowiada 31,13 mg metylofenidatu)

[Methylphenidate Mylan 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 54 mg metylofenidatu chlorowodorku (co odpowiada 46,7 mg metylofenidatu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

[Methylphenidate Mylan 18 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 12,3 mg sacharozy.

[Methylphenidate Mylan 27 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 17,78 mg sacharozy.

[Methylphenidate Mylan 36 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 24,6 mg sacharozy.

[Methylphenidate Mylan 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 36,9 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

[Methylphenidate Mylan 18 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Żółtawe do żółtych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,3 mm.

[Methylphenidate Mylan 27 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 10,3 x 4,8 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

[Methylphenidate Mylan 36 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 11,3 x 5,3 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

[Methylphenidate Mylan 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Czerwonawe do czerwonych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 13,3 x 6,4 mm z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)

Produkt leczniczy Methylphenidate Mylan jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych 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 prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu dziecięcych zaburzeń zachowania. Rozpoznanie powinno być zgodne z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i opierać się na kompleksowym wywiadzie i szczegółowym badaniu. Rozpoznanie nie może opierać się wyłącznie na jednym lub kilku objawach.

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

Pełen kompleksowy program leczenia typowo składa się z działań psychologicznych, edukacyjnych i społecznych, jak również 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, 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 jego zastosowaniu musi zostać podjęta na podstawie bardzo dokładnej oceny stopnia ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka w stosunku do jego wieku.

Podstawowe znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja psychospołeczna. Kiedy te środki naprawcze 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.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Badanie przed rozpoczęciem leczenia

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 lekach, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach fizycznych i psychicznych, przypadkach występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej i (lub) niewyjaśnionych przypadków śmierci oraz dokładne zapisy na karcie rozwoju zmierzonego przed leczeniem wzrostu i masy ciała (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 powinny być zapisywane przynajmniej raz na 6 miesięcy w prowadzonej karcie rozwoju;
- Wystąpienie *de novo* lub nasilenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych powinno być sprawdzane podczas każdej modyfikacji dawki, oraz przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty.

Należy kontrolować ryzyko stosowania metylofenidatu niezgodnie z przeznaczeniem (rekreacyjnego), niezgodnie z zaleceniami i nadużywania.

Dawkowanie

Dostosowanie dawki

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki metylofenidatu na początku leczenia.

Zwiększanie dawki należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. Tabletki o mocy 27 mg przeznaczone są dla pacjentów, którym przepisuje się dawkę między 18 mg a 36 mg.

Jeśli istnieje potrzeba zastosowania dawki, której nie można uzyskać stosując ten produkt leczniczy, można użyć inne moce tego produktu leczniczego lub inny produkt leczniczy.

Dawka może być zwiększona o 18 mg. Ogólnym zaleceniem jest dostosowywanie dawki w około tygodniowych odstępach.

Maksymalna dawka dobową metylofenidatu wynosi 54 mg.

Pacjenci niestosujący wcześniej metylofenidatu

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania metylofenidatu u tych pacjentów jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Stosowanie metylofenidatu może nie być wskazane u wszystkich dzieci z zespołem ADHD. W przypadku pacjentów wcześniej niestosujących metylofenidatu wystarczająco skuteczne mogą okazać się mniejsze dawki produktów o krótkim działaniu. Stopniowe i ostrożne zwiększanie dawki prowadzone przez lekarza jest zalecane w celu uniknięcia niepotrzebnego stosowania zbyt dużych dawek metylofenidatu. Zalecana dawka początkowa metylofenidatu dla pacjentów dotychczas nieprzyjmujących metylofenidatu oraz dla pacjentów przyjmujących inne niż metylofenidat leki pobudzające wynosi 18 mg raz na dobę.

Pacjenci obecnie przyjmujący metylofenidat

Zalecana dawka początkowa produktu Methylphenidate Mylan dla pacjentów obecnie przyjmujących metylofenidat trzy razy na dobę w dobowej dawce od 15 mg do 45 mg metylofenidatu 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 Methylphenidate Mylan u pacjentów przyjmujących wcześniej inne produkty zawierające metylofenidatu chlorowoderek

Poprzednio stosowane dobowe dawki metylofenidatu chlorowodorku	Zalecana dawka produktu Methylphenidate Mylan
---	--

5 mg metylofenidatu 3 razy na dobę	18 mg raz na dobę
10 mg metylofenidatu 3 razy na dobę	36 mg raz na dobę
15 mg metylofenidatu 3 razy na dobę	54 mg raz na dobę

Jeśli po miesiącu stosowania produktu w odpowiedniej dawce nie obserwuje się poprawy, produkt leczniczy należy odstawić.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie powinno być bezterminowe, nie ma takiej potrzeby. Zwykle można przerwać leczenie metylofenidatem podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania 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 (najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

Zmniejszenie dawki i zaprzestanie podawania produktu

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

Dorośli

U pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się także po wkroczeniu w dorosłość i którzy wykazywali wyraźne korzyści z leczenia, może być właściwe kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym. Niewłaściwe jest jednak rozpoczynanie terapii produktem Methylphenidate Mylan u osób dorosłych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w podeszłym wieku. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania:

[Methylphenidate Mylan 18 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Produkt Methylphenidate Mylan należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani rozkruszać (patrz punkt 4.4).

[Methylphenidate Mylan 27 mg, 36 mg, 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Tabletkę można podzielić na równe dawki. Produkt Methylphenidate Mylan należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletek nie należy żuć ani rozkruszać (patrz punkt 4.4).

Produkt Methylphenidate Mylan może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Produkt Methylphenidate Mylan podawany jest raz na dobę, rano.

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 nioselektywnych 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, anoreksji i (lub) zaburzeń jedzenia, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, schizofrenii albo zaburzeń psychopatycznych i (lub) osobowości z pogranicza (*borderline*)
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej lub epizodycznej (typ I) choroby afektywnej dwubiegunowej (która nie była dobrze kontrolowana)
- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, choroba niedokrwienna serca, 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 zapalenia naczyń lub udar

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży

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

Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania 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 (najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

Dorośli

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności terapii rozpoczętej w wieku dorosłym i rutynowej kontynuacji leczenia u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Jeśli nie udało się zakończyć leczenia u nastolatka, który osiągnął wiek 18 lat, może być konieczne kontynuowanie terapii w wieku dorosłym. U tych dorosłych należy regularnie, raz w roku, oceniać potrzebę dalszego leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Dzieci poniżej 6 lat

Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności 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 i komorowych zaburzeń rytmu) 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 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowej. 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 co 6 miesięcy.

Stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane w pewnych, rozpoznanych wcześniej zaburzeniach sercowo-naczyniowych, **jeśli nie zaleci inaczej specjalista kardiologii dziecięcej (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 dzieci. Niektóre z nich miały nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne choroby serca. Chociaż pewne ciężkie choroby serca same mogą nieść zwiększone ryzyko nagłej śmierci, jednak leki stymulujące nie są zalecane u dzieci i młodzieży 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.

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. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, jednoczesne przyjmowanie leków zwiększających ciśnienie tętnicze krwi) należy podczas każdej wizyty po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem zbadać, czy nie występują u nich neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe.

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

Leczenie metylofenidatem nie jest przeciwwskazane u pacjentów z połowicznym niedowładem.

Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych w ADHD jest częste i należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu produktów stymulujących. W przypadku nowych objawów psychicznych lub zaostrzenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych, metylofenidat powinien być stosowany tylko wtedy, gdy korzyści 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 dzieci i młodzieży bez wcześniejszego wywiadu psychozy lub manii. Jeśli pojawią się objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ metylofenidatu; właściwe może być przerwanie leczenia.

Agresja i wrogie zachowania

Pojawienie się lub nasilanie agresji lub wrogich zachowań może być spowodowane leczeniem lekami stymulującymi. Pacjenci leczeni metylofenidatem powinni być monitorowani, czy nie pojawiają się u nich lub nie nasilają zachowania agresywne lub wrogość na początku leczenia oraz po każdej zmianie dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej. U pacjentów, u których wystąpią zmiany w zachowaniu, lekarz powinien ocenić konieczność dostosowania schematu leczenia, biorąc pod uwagę korzyści ze zwiększenia lub zmniejszenia dawki. Można też rozważyć przerwanie leczenia.

Skłonności samobójcze

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

Tiki

Ze stosowaniem metylofenidatu wiąże się powstawanie nowych lub zaostrzenie występujących tików ruchowych i werbalnych. Zgłaszano też pogorszenie stanu pacjenta w przebiegu zespołu Tourette'a. Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną kliniczną dotyczącą występowania u dzieci tików lub zespołu Tourette'a. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają tiki podczas leczenia metylofenidatem.

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

Stany lękowe, pobudzenie, napięcie

Stosowanie metylofenidatu związane jest z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia i napięcia. 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, podczas każdorazowej zmiany dawkowania i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej

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

Rozwój fizyczny

Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie tempa przyrastania masy ciała i opóźnienie rozwoju fizycznego.

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

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

Napady drgawkowe

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.

Nadużywanie, stosowanie niezgodnie z zaleceniami lub niezgodnie z przeznaczeniem (rekreacyjne)

Należy kontrolować ryzyko stosowania metylofenidatu niezgodnie z przeznaczeniem (rekreacyjnego), niezgodnie z zaleceniami i nadużywania.

Metylofenidat powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem uzależnieniem od leków lub alkoholu ze względu na możliwość nadużywania, stosowania niezgodnie z zaleceniami bądź niezgodnego z przeznaczeniem (rekreacyjnego).

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

Wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka nieprawidłowego przyjmowania leku (takich jak współistniejące zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania lub choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie – 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 przebyłym uzależnieniem od alkoholu bądź leków, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy 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.

Odstawianie

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

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

Zmęczenie

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

Wybór postaci metylofenidatu

Wybór odpowiedniej postaci metylofenidatu powinien zostać dokonany przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualne wskazania i zależeć od wymaganego czasu 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, w tym wskazujących na ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby.

[Methylphenidate Mylan 18 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

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

[Methylphenidate Mylan 27 mg, 36 mg, 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Tabletkę można podzielić na równe dawki. Pacjenci powinni być poinformowani, że tabletki produktu Methylphenidate Mylan musi być połknięta i popita płynem. Tabletek nie wolno żuć ani rozkruszać.

Doping

Sportowcy muszą być świadomi, że ten produkt leczniczy może dawać dodatnią reakcję w testach antydopingowych.

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.

Substancje pomocnicze

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

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

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

Interakcje farmakodynamiczne

Stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi

Metylofenidat może zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia.

Stosowanie z lekami, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych metylofenidatem i jakimkolwiek innym lekiem, który także może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi (informacje dotyczące zaburzeń sercowych-naczyniowo i mózgowo-naczyniowych znajdują się również 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 z ośrodkowego układu nerwowego psychoaktywnych produktów leczniczych, w tym metylofenidatu. Dlatego zaleca się pacjentom powstrzymanie od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

Stosowanie z anestetykami halogenowymi

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

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

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 przeciwpsychotycznymi.

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 DOPĄ i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), jak również z antagonistami dopaminy (w tym z lekami przeciwpsychotycznymi).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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 w dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

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

Zgłoszono jeden przypadek nieokreślonej utraty masy ciała u niemowlęcia w okresie ekspozycji na lek. Dziecko przybrało na wadze, kiedy matka przerwała leczenie metylofenidatem. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią.

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

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano wpływu na płodność.

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 jeżeli objawy te u nich wystąpią, powinni unikać podejmowania ryzykownych działań, 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 dorosłych oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu do obrotu metylofenidatu, a także te, które zgłaszano dla innych produktów zawierających metylofenidatu chlorowodorek. Jeśli częstości działań niepożądanych metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w innych postaciach były różne, przyjęto większą wartość z obu baz danych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zakażenia górnych dróg oddechowych [#] , zapalenie zatok [#]				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					niedokrwistość [†] , leukopenia [†] , trombocytopenia, plamica małopłytkowa	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy,			

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
			reakcje anafilaktyczne, obrzęk uszu, reakcje pęcherzowe, łuszczenie się skóry, pokrzywka, świąd, wysypka i wypryski skórne			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*		Brak apetytu, zmniejszenie apetytu†, umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie długotrwałego stosowania u dzieci*				
Zaburzenia psychiczne*	bezsennaść, nerwowość	labilność emocjonalna, agresja*, pobudzenie*, lęk*†, depresja*#, drażliwość, nietypowe zachowania, wahania nastroju, tiki*,	zaburzenia psychotyczne*, omamy słuchowe, wzrokowe i czuciowe*, złość, myśli samobójcze*, zmiany nastroju,	mania*†, dezorientacja, zaburzenia libido, stan splątania†	próby samobójcze, (także dokonane samobójstwo)*†, przemijający nastrój depresyjny*, nietypowe myślenie, apatia†,	urojenia*†, zaburzenia myślenia*, uzależnienie. (Przypadki nadużywania i uzależnienia częściej opisywano dla postaci

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		początkowa bezsenność [#] , nastrój depresyjny [#] , zmniejszone libido [#] , napięcie [#] , bruksizm [#] , napady paniki [#]	niepokój [†] , płacliwość, nasilenie istniejących już tików lub zespołu Tourette'a [*] , słowotok, nadmierna czujność, zaburzenia snu		powtarzanie zachowań, nadmierna koncentracja	leku o natychmiastowym uwalnianiu)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, dyskinezy, hiperaktywność psychoruchowa, senność, parestezje [#] , ból głowy typu napięciowego [#]	sedacja, drżenie [†] , letarg [#]		drgawki, ruchy choreoatetyczne, odwracalne niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS; zgłoszenia słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali i również inne leki. Niejasna rola metylofenidatu w tych przypadkach).	zaburzenia naczyniowo-mózgowe ^{*†} (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowoepizody mózgowo-naczyniowe, zapalenie tętnic mózgowych, zatoki naczyń mózgowych), napady drgawkowe typu <i>grand mal</i> [*] , migrena [†]

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia oka		zaburzenia akomodacji [#]	niewyraźne widzenie [†] , suche oko [#]	trudności w akomodacji, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie		rozszerzenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy [#]				
Zaburzenia serca*		zaburzenia rytmu, tachykardia, kołatanie serca	ból w klatce piersiowej	dławica piersiowa	zatrzymanie pracy serca, zawał mięśnia sercowego	tachykardia nadkomorowa, bradykardia, skurcze dodatkowe komór [†] , skurcze dodatkowe [†]
Zaburzenia naczyniowe*		nadciśnienie tętnicze	uderzenia gorąca [#]		zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, marznięcie części dystalnych ciała [†] , objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból jamy ustnej i gardła	duszność [†]			
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności [†] ,	zaparcia [†]			

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, suchość w jamie ustnej [†] , niestrawność [#]				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotranferazy alaninowej [#]	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych		zaburzenie czynności wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby oraz śpiączka wątrobowa, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi [†]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, złuszczenie się naskórka	nadmierne pocenie [†] , wysypka plamkowa, rumień	rumień wielopostaciowy, złuszczące zapalenie skóry, stała wysypka polekowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów, napięcie mięśni [#] , skurcze mięśni [#]	ból mięśni [†] , drzenie mięśni		skurcze mięśni	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			krwiomocz, częstomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia wzwodu [#]		ginekomas-tia		priapizm, intensywne i długotrwałe erekcje
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, opóźnienie wzrastania w razie przedłużonego stosowania u dzieci*, uczucie zmęczenia [†] , drażliwość [#] , uczucie roztrzęsienia [#] , astenia [#] , pragnienie [#]	ból w klatce piersiowej		nagła śmierć sercowa*	dyskomfort w klatce piersiowej [†] , bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne		zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca (zwykle zwiększenie)*, zmniejszenie masy ciała*	szmery serca*		zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba białych krwinek	

* patrz punkt 4.4.

[#] Częstości występowania uzyskane w badaniach klinicznych u dorosłych, lecz nie u dzieci i młodzieży; mogą być również właściwe dla dzieci i młodzieży.

[†] Częstości występowania uzyskane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży i zgłaszane częściej w badaniach klinicznych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: 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, głównie z powodu nadmiernego pobudzenia ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, może spowodować: wymioty, pobudzenie, drżenia, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, drgawki (po których może nastąpić śpiączka), euforię, splątanie, omamy, majaczenie, nasilone pocenie, uderzenia gorąca, ból głowy, wysoką gorączkę, tachykardię, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic oraz suchość błon śluzowych.

Leczenie:

Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

Leczenie polega na zastosowaniu odpowiednich środków podtrzymujących.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki; leki psychostymulujące, leki stosowane w ADHD i leki nootropowe, sympatykomimetyki działające ośrodkowo, kod ATC: N06BA04

Mechanizm działania

Metylofenidatu chlorowodorek jest łagodnym środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania terapeutycznego w zespole nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) nie jest znany. Przypuszcza się, że metylofenidat blokuje wychwyty zwrotne 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.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Metylofenidat wchłania się szybko. Po pojedynczym podaniu doustnym postaci o przedłużonym uwalnianiu (składająca się z frakcji o natychmiastowym oraz przedłużonym działaniu) wykazuje dwufazowy profil uwalniania metylofenidatu. Składowa o natychmiastowym uwalnianiu wykazuje początkowe maksymalne stężenie w osoczu po 1,35 h, natomiast składowa o przedłużonym uwalnianiu wykazuje drugie maksymalne stężenie w osoczu po około 5,30 h. Metylofenidat przyjmowany raz na dobę minimalizuje wahania pomiędzy maksymalnym a minimalnym stężeniem leku, które występują w związku z przyjmowaniem trzy razy na dobę metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu. Zakres wchłaniania metylofenidatu przyjmowanego raz na dobę jest ogólnie porównywalny do produktów konwencjonalnych, z natychmiastowym uwalnianiem substancji czynnej, podawanych trzy razy na dobę.

Na podstawie przeprowadzonych badań biorównoważności, stwierdzono, że metylofenidatu chlorowodorek 54 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest biorównoważny wobec produktu oryginalnego, Concerta® 54 mg Retardtabletten. Ta zależność ma zastosowanie wobec innych mocy produktu leczniczego.

Po podaniu na czczo metylofenidatu w dawce 54 mg raz na dobę 52 dorosłym pacjentom określono następujące średnie wartości parametrów farmakokinetycznych: $AUC_{(0-2,5\text{ h})}$ 12,95 ng/ml*h oraz $AUC_{(2,5-24\text{ h})}$ 97,583 ng/ml*h, $C_{\max(0-2,5\text{ h})}$ 6,6 ng/ml and $C_{\max(2,5-24\text{ h})}$ 11,2 ng/ml, $t_{\max(0-2,5\text{ h})}$ 1,4 h oraz $t_{\max(2,5-24\text{ h})}$ 5,3 h.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie metylofenidatu w osoczu u osób dorosłych zmniejsza się dwuwkładniczo. Po podaniu doustnym metylofenidatu okres półtrwania u osób dorosłych wynosił w przybliżeniu 3,5 godziny. Metylofenidat i jego metabolity wiążą się z białkami osocza w około 15%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 13 l/kg m.c.

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. 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 metylofenidatu po podaniu pojedynczej dawki, jak i po wielokrotnym podawaniu, jest zbliżony.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji metylofenidatu u osób dorosłych wynosi około 3,5 godziny. Po podaniu doustnym około 90% dawki 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 wydalonym 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 PPA, stanowiący w przybliżeniu 80% podanej dawki.

Wpływ pokarmu

U pacjentów nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych czy farmakodynamicznych, gdy metylofenidat podawany był po śniadaniu obfitym w tłuszcze lub na pusty żołądek.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

U zdrowych dorosłych osób średnie wartości zależnych od dawki pól pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu – $AUC_{(0-inf)}$ 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 wartości zależnych od dawki pól pod krzywą zależności stężenia metylofenidatu w osoczu od czasu – $AUC_{(0-inf)}$ były spójne w grupie etnicznej. Wielkości badanych populacji były jednak niewystarczające, by wychwycić różnice etniczne dotyczące farmakokinetyki produktu.

Dzieci i młodzież

Nie badano właściwości farmakokinetycznych metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. U dzieci w wieku 7 - 12 lat parametry farmakokinetyczne po podaniu dawki 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 h i $AUC_{0-11,5}$ 50,4 \pm 7,8, 87,7 \pm 18,2, 121,5 \pm 37,3 ng*h/ml.

Niewydolność nerek

Brak doświadczenia w stosowaniu metylofenidatu u pacjentów z niewydolnością nerek. Po doustnym podaniu ludziom radioaktywnie oznakowanego metylofenidatu produkt ten był intensywnie metabolizowany i około 80% radioaktywności stwierdzono w moczu, w którym było wydalane PPA. Ponieważ nerki nie są istotną drogą wydalania metylofenidatu, uważa się, że niewydolność nerek ma niewielki wpływ na właściwości farmakokinetyczne metylofenidatu.

Niewydolność wątroby

Brak doświadczenia w stosowaniu metylofenidatu pacjentów z niewydolnością 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 dawkach kilkukrotnie przewyższających dawki stosowane 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

Methylphenidate Mylan 18 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Rdzeń tabletki:

Sacharoza, ziarenka

Hypromeloza

Talk

Etyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza
Trietylu cytrynian
Hypromelozy octanobursztynian
Karmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas solny (do ustalenia pH)

Otoczka tabletki:

Opadry® II White, zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350

Opadry® II Yellow, zawierająca:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 3350

Methylphenidate Mylan 27 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Rdzeń tabletki:

Sacharoza, ziarenka
Hypromeloza
Talk
Etyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza
Trietylu cytrynian
Hypromelozy octanobursztynian
Karmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas solny (do ustalenia pH)

Otoczka tabletki:

Opadry® II Yellow, zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 3350

Methylphenidate Mylan 36 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Rdzeń tabletki:

Sacharoza, ziarenka
Hypromeloza
Talk
Etyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza
Trietylu cytrynian
Hypromelozy octanobursztynian
Karmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas solny (do ustalenia pH)

Otoczka tabletki:
Opadry® II White, zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350

Methylphenidate Mylan 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Rdzeń tabletki:
Sacharoza, ziarenka
Hypromeloza
Talk
Etyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza
Trietylu cytrynian
Hypromelozy octanobursztynian
Karmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas solny (do ustalenia pH)

Otoczka tabletki:
Opadry® II White, zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350

Opadry® II Red, zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Makrogol 3350
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Methylphenidate Mylan 18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Methylphenidate Mylan 18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkości opakowań:

30, 60 lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23596, 23597, 23598, 23599

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018