

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkinet MR, 10 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Symkinet MR, 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Symkinet MR, 30 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Symkinet MR, 40 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symkinet MR, 10 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 10 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 8,65 mg metylofenidatu.

Symkinet MR, 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 20 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 17,3 mg metylofenidatu.

Symkinet MR, 30 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 30 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 25,95 mg metylofenidatu.

Symkinet MR, 40 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, zawiera 40 mg metylofenidatu chlorowodoru, co odpowiada 34,6 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka 10 mg zawiera 59,7 mg sacharozy.
Każda kapsułka 20 mg zawiera 119,5 mg sacharozy.
Każda kapsułka 30 mg zawiera 179,2 mg sacharozy.
Każda kapsułka 40 mg zawiera 238,9 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda

Symkinet MR, 10 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe rozmiaru „2”, składające się z nieprzezroczystego, ciemnożółtego wieczka oraz nieprzezroczystego, białego korpusu, z nadrukowanym czerwonym napisem „RUB” na wieczku oraz nadrukowanym czerwonym napisem „M10” na korpusie, zawierające białe i białawe peletki. Długość kapsułki: 18 mm.

Symkinet MR, 20 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe rozmiaru „2”, nieprzezroczyste, białe, z nadrukowanym czerwonym napisem „RUB” na wieczku oraz nadrukowanym czerwonym napisem „M20” na korpusie, zawierające białe i białawe peletki. Długość kapsułki: 18 mm.

Symkinet MR, 30 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe rozmiaru „2”, nieprzezroczyste, w kolorze kości słoniowej, z nadrukowanym czerwonym napisem „RUB” na wieczku oraz nadrukowanym czerwonym napisem „M30” na korpusie, zawierające białe i białawe peletki. Długość kapsułki: 18 mm.

Symkinet MR, 40 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Twarde kapsułki żelatynowe rozmiaru „1”, nieprzezroczyste, ciemnożółte, z nadrukowanym czerwonym napisem „RUB” na wieczku oraz nadrukowanym czerwonym napisem „M40” na korpusie, zawierające białe i białawe peletki. Długość kapsułki: 20 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Metylofenidat jest wskazany jako część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz pacjentów dorosłych, w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne.

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

Specjalne uwagi dotyczące rozpoznawania ADHD u dzieci

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

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: psychologicznych, edukacyjnych i społecznych.

Całościowy program leczenia obejmuje zwykle działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne, a także farmakoterapię. Ma on na celu stabilizowanie stanu dzieci z zespołem zaburzeń zachowania, który charakteryzować się może następującymi objawami: przewlekłą niezdolnością do skupienia uwagi przez dłuższy czas, rozproszeniem uwagi, niestabilnością emocjonalną, impulsywnością, umiarkowaną do ciężkiej nadaktywnością, drobnymi 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 występujących u dziecka objawów w stosunku do jego wieku.

Zasadnicze znaczenie ma właściwe zastosowanie środków edukacyjnych. Zwykle konieczna jest także 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 i z wytycznymi dotyczącymi rozpoznania oraz przepisywania produktu leczniczego.

Specjalne uwagi dotyczące rozpoznawania ADHD u osób dorosłych

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

Nie jest znana specyficzna etiologia tego zespołu, nie ma też jednego testu diagnostycznego, który pozwalałby na postawienie rozpoznania ADHD. U osób dorosłych z ADHD występują wzorce objawów charakteryzujące się niepokojem ruchowym, niecierpliwością i brakiem uwagi. Objawy takie jak nadpobudliwość mają tendencję do zmniejszania się wraz z wiekiem, prawdopodobnie z powodu adaptacji, rozwoju neurologicznego i samoleczenia. Bardziej widoczne są natomiast objawy związane z nieuwagą (brakiem uwagi) i mają większy wpływ na osoby dorosłe z ADHD. Rozpoznanie u osób

dorosłych powinno obejmować szczegółowy wywiad z pacjentem w celu określenia aktualnych objawów. Warunkiem jest stwierdzenie występowania ADHD w dzieciństwie, które należy ustalić retrospektywnie (na podstawie dokumentacji pacjenta lub, jeśli nie jest ona dostępna, na podstawie odpowiednich i ustrukturyzowanych narzędzi/wywiadów). Wskazane jest potwierdzenie rozpoznania przez osobę trzecią. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Symkinet CR, jeśli weryfikacja objawów dziecięcego ADHD jest niepewna. Diagnoza nie może być stawiana wyłącznie na podstawie obecności jednego lub kilku objawów. Decyzja o zastosowaniu leku stymulującego u osób dorosłych musi być oparta na bardzo dokładnej ocenie, a rozpoznanie powinno obejmować umiarkowane lub ciężkie zaburzenie funkcjonowania w co najmniej 2 obszarach (na przykład funkcjonowanie społeczne, związane z nauką i (lub) zawodowe) wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Badanie przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem produktu leczniczego konieczne jest przeprowadzenie początkowej oceny układu sercowo-naczyniowego pacjenta, włącznie z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca. Kompletna dokumentacja pacjenta powinna zawierać informacje o stosowanych jednocześnie produktach leczniczych, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeniach lub objawach fizycznych i psychicznych, występujących w rodzinie przypadkach nagłej lub niewyjaśnionej śmierci oraz dokładne zapisy na karcie rozwoju, zmierzonego przed leczeniem, wzrostu (tylko u dzieci) i masy ciała (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia

Należy stale monitorować wzrost (dzieci/młodzież), masę ciała (dorośli), stan psychiczny i stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta (patrz także punkt 4.4).

- Ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca należy zapisywać na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy;
- Wzrost (dzieci), masę ciała i apetyt powinny być zapisywane przynajmniej raz na 6 miesięcy w prowadzonej karcie rozwoju.
- U pacjentów dorosłych należy regularnie zapisywać masę ciała.
- 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.

Pacjentów należy obserwować, czy nie pozorują przyjmowania, czy nie używają metylofenidatu niewłaściwie lub czy go nie nadużywają.

Dostosowanie dawki

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki na początku leczenia metylofenidatem. Zwiększanie dawki należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. Dawka początkowa u dorosłych może wynosić 20 mg.

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

Określone właściwości produktu leczniczego Symkinet MR odpowiadają podaniu dwa razy na dobę metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu. Około 50% całkowitej ilości substancji czynnej uwalniane jest natychmiastowo, podczas gdy pozostałe 50% substancji czynnej jest uwalniane po około 4 godzinach.

Jeżeli po miesiącu stosowania produktu w odpowiednio dostosowanej dawce nie obserwuje się poprawy, produkt leczniczy należy odstawić.

W przypadku pogorszenia objawów lub wystąpienia innych działań niepożądanych, dawkę należy zmniejszyć lub, jeśli konieczne, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy zastosować schemat leczenia zapewniający satysfakcjonującą kontrolę objawów z zastosowaniem najmniejszej możliwej dawki dobowej. Produktu leczniczego Symkinet MR nie należy przyjmować zbyt późno rano, gdyż może to powodować zaburzenia snu.

Dawka powinna zostać dobrana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od jego potrzeb i odpowiedzi na leczenie. W leczeniu ADHD, czas przyjmowania metylofenidatu należy tak dopasować, aby efekty przyjmowania produktu leczniczego pokryły się z czasem największych problemów w szkole (dzieci) i problemów społecznych, jak również zaburzeń zachowania u pacjenta.

Dzieci (6 lat i starsze)

Produkt leczniczy Symkinet MR powinien być stosowany raz dziennie, rano. Zalecana dawka początkowo wynosi 20 mg. Leczenie można rozpocząć od dawki 10 mg, jeśli według oceny lekarza konieczne jest rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki. Ewentualnie, zaleca się rozpoczęcie leczenia metylofenidatem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg, i stopniowe zwiększania dawki zgodnie ze schematem przyjętym dla tej postaci farmaceutycznej. Maksymalna dawka dobową wynosi 60 mg.

Jeśli działanie tego produktu leczniczego ustępuje zbyt wczesnym wieczorem, mogą ponownie wystąpić zaburzenia zachowania lub problemy z zasypianiem. Mała dawka metylofenidatu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podana pod koniec dnia może rozwiązać ten problem. W takim przypadku należy rozważyć, czy odpowiednią kontrolę objawów nie osiągnąć, stosując schemat podawania metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę. Należy wziąć pod uwagę wszystkie argumenty za i przeciw stosowaniu wieczorem metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu wobec problemów z zasypianiem.

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

Pacjenci dorośli

Produkt leczniczy Symkinet MR powinien być stosowany raz dziennie, zwykle rano. Pora przyjęcia produktu leczniczego może być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta, ale produktu nie należy przyjmować zbyt późno rano aby uniknąć zaburzeń snu. Dawka powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta. Zalecana dawka początkowa u dorosłych to 20 mg. U osób dorosłych, w celu leczenia ADHD należy stosować jedynie metylofenidat o zmodyfikowanym uwalnianiu. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 80 mg.

Pacjenci niestosujący wcześniej metylofenidatu (patrz punkt 5.1)

Zalecana dawka początkowa u pacjentów niestosujących wcześniej produktu leczniczego Symkinet MR wynosi 20 mg, raz na dobę. Dawka produktu leczniczego Symkinet MR może być zwiększana co tydzień o 20 mg na dobę. Dostępne są mniejsze dawki produktu leczniczego Symkinet MR oraz inne leki zawierające metylofenidat, które można stosować aby przyjąć mniejszą dawkę.

Pacjenci przechodzący ze schematu leczenia stosowanego u dzieci, na schemat stosowany u dorosłych

Leczenie może być kontynuowane w takiej samej dawce dobowej. Jeśli pacjent był wcześniej leczony metylofenidatem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, należy odpowiednio dostosować dawkę

produktu leczniczego Symkinet MR (patrz poniżej punkt „Zmiana schematu leczenia na produkt leczniczy Symkinet MR”).

Okresowa ocena leczenia ADHD

Produkt leczniczy Symkinet MR powinien być okresowo odstawiany w celu dokonania oceny stanu pacjenta. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego. Leczenie można wznowić, aby odpowiednio kontrolować objawy ADHD. Leczenie metylofenidatem nie powinno i nie musi być bezterminowe. Leczenie metylofenidatem, w przypadku stosowania u dzieci z ADHD, można zwykle przerwać w czasie dojrzewania lub po jego zakończeniu.

Zmiana schematu leczenia na produkt leczniczy Symkinet MR

Produkt leczniczy Symkinet MR, przyjmowany raz na dobę, zapewnia porównywalną całkowitą ekspozycję (AUC) metylofenidatu w stosunku do produktów o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej, podawanych dwa razy na dobę.

Zalecana dawka produktu leczniczego Symkinet MR u pacjentów przyjmujących metylofenidat dwa razy dziennie powinna być równa całkowitej dawce dobowej produktów o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej, nie przekraczając 60 mg u dzieci i 80 mg u pacjentów dorosłych. Zalecana dawka produktu leczniczego Symkinet MR dla pacjentów przyjmujących wcześniej metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu przedstawiona jest w Tabeli 1.

Tabela 1

Poprzednio stosowane dobowe dawki metylofenidatu	Zalecana dawka produktu leczniczego Symkinet MR
5 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	10 mg metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę
10 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	20 mg metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę
15 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	30 mg metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę
20 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	40 mg metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę
30 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	60 mg metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę

W przypadku innych schematów leczenia metylofenidatem przy wyborze dawki początkowej należy kierować się oceną kliniczną. Dawka produktu leczniczego Symkinet MR może być co tydzień zwiększana o 10 mg.

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

Leczenie długotrwałe (trwające ponad 12 miesięcy)

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci i młodzieży nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania metylofenidatu u dorosłych nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie powinno i nie musi być bezterminowe. Leczenie metylofenidatem, w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży z ADHD, można zwykle przerwać w czasie dojrzewania lub po jego zakończeniu. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania tego produktu leczniczego u danego pacjenta, podejmując próby przerwania leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się odstawienie metylofenidatu co najmniej raz w roku (u dzieci najlepiej w czasie wakacji),

aby ocenić stan pacjenta. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

Zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia

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.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w tej grupie wiekowej. Nie badano stosowania postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Symkinet MR podawany jest doustnie raz na dobę, rano. Produkt leczniczy Symkinet MR można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki można połykać w całości lub, ewentualnie, zawartość kapsułki można wysypać na niewielką ilość jedzenia (szczegółowa instrukcja znajduje się poniżej).

Kapsulek produktu leczniczego Symkinet MR nie wolno rozgniatać, żuć ani dzielić.

Podanie produktu leczniczego wysypanego na jedzenie

W celu ułatwienia podania można ostrożnie otworzyć kapsułkę i wysypać jej zawartość na niewielką ilość jedzenia (np. mus jabłkowy). Jedzenia nie należy podgrzewać, gdyż może mieć to wpływ na zmodyfikowane uwalnianie tej postaci farmaceutycznej. Połączenia produktu leczniczego z jedzeniem nie należy przechowywać w celu późniejszego podania. Peletek wysypanych na jedzenie (np. mus jabłkowy) nie można żuć ani rozgniatać.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej depresji, jądłowstrętu psychicznego/zaburzeń łaknienia, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, schizofrenii albo zaburzeń psychopatycznych/osobowości typu borderline.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej i epizodycznej (typ I) choroby afektywnej dwubiegunowej (która nie jest skutecznie kontrolowana).
- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, choroba niedokrwienności serca, wrodzone wady serca powodujące znaczące zaburzenia hemodynamiczne, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu, kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych).
- Wcześniejsze zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, anomalie naczyniowe, w tym zapalenie naczyń lub udar.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie metylofenidatem nie jest wskazane u wszystkich pacjentów z zespołem ADHD. Decyzja o zastosowaniu tego produktu leczniczego musi być oparta na bardzo szczegółowej ocenie stopnia ciężkości i przewlekłości objawów występujących u pacjenta.

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy) u dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci i młodzieży nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania metylofenidatu u dorosłych nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Leczenie z zastosowaniem metylofenidatu nie powinno i nie musi być bezterminowe. Leczenie metylofenidatem, w przypadku stosowania u dzieci z ADHD, można zwykle przerwać w czasie dojrzenia lub po jego zakończeniu. 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: układ krążenia, wzrost (dzieci), masę ciała, apetyt, pojawienie się *de novo* lub nasilenie wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, które należy uwzględnić w kontroli stanu zdrowia to m. in. (ale nie tylko) tiki ruchowe i wokalne, agresywne i wrogie zachowanie, pobudzenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna persewercja.

Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy okres (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo weryfikować przydatność długotrwałego stosowania tego produktu leczniczego u danego pacjenta, podejmując próby przerwania leczenia w celu określenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się odstawienie metylofenidatu co najmniej raz w roku (u dzieci najlepiej w czasie wakacji), aby ocenić stan pacjenta. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ocenione w leczeniu ADHD u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat

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

Stan układu sercowo-naczyniowego

W przypadku pacjentów, u których rozważa się terapię lekami stymulującymi, należy zebrać dokładny wywiad (łącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym występowania przypadków nagłej śmierci

z przyczyn sercowych lub niewyjaśnionych oraz komorowych zaburzeń rytmu) oraz przeprowadzić badania fizykalne w celu wykrycia chorób serca i skierować pacjenta na dalsze badania kardiologiczne, jeśli taka początkowa ocena wskazuje na obecną lub przebytą chorobę serca. Pacjentów, u których podczas leczenia metylofenidatem wystąpią takie objawy jak: kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie, duszność lub inne objawy mogące sugerować chorobę serca, należy niezwłocznie poddać specjalistycznemu badaniu kardiologicznemu.

Analiza danych z badań klinicznych nad metylofenidatem stosowanym u dzieci i młodzieży z ADHD wykazała u tych pacjentów częste podwyższenie o więcej niż 10 mm Hg skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości wyjściowej. Zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zaobserwowano również w danych z badań klinicznych u dorosłych pacjentów z ADHD. Jednak, zmiany te są mniejsze u dzieci i młodzieży (około 2-3 mm Hg w stosunku do wartości obserwowanych w grupie kontrolnej). Nie są znane krótko- ani długoterminowe kliniczne konsekwencje tych objawów sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży. Nie można jednak wykluczyć wystąpienia powikłań klinicznych w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych. **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. Patrz punkt 5.1 – nagłówek „ADHD u pacjentów dorosłych”.

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, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy.

Stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane w pewnych, rozpoznanych wcześniej zaburzeniach sercowo-naczyniowych, **jeśli nie zaleci inaczej specjalista kardiolog (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 standardowych dawkach u dzieci, z których niektóre miały nieprawidłowości budowy serca lub inne poważne choroby serca. Chociaż pewne ciężkie choroby serca mogą same nieść zwiększone ryzyko nagłej śmierci, jednak leki stymulujące nie są zalecane u pacjentów z potwierdzonymi nieprawidłowościami budowy serca, kardiomiopatią, znacznymi zaburzeniami rytmu serca lub innymi ciężkimi chorobami serca, ponieważ mogą spowodować u nich zwiększoną wrażliwość na sympatykomimetyczne działanie leków stymulujących.

Nieprawidłowe stosowanie a zdarzenia 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

Zaburzenia naczyniowo-mózgowe, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane, wymieniono w punkcie 4.3. 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. Niewiele wskazuje na to, by możliwe było zidentyfikowanie pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia tej choroby. Dopiero wystąpienie początkowych objawów może stanowić pierwszą wskazówkę co do leżącego u podłoża problemu klinicznego. Wczesne rozpoznanie, oparte na wysokim prawdopodobieństwie, może umożliwić natychmiastowe odstawienie metylofenidatu i wczesne rozpoczęcie leczenia. Takie rozpoznanie powinno być zatem brane pod uwagę u każdego

pacjenta, u którego w trakcie leczenia metylofenidatem występują nowe objawy neurologiczne niedokrwienia mózgu. Objawami tymi mogą być: silny ból głowy, drętwienie, osłabienie, porażenie, zaburzenia koordynacji, widzenia, mowy, języka lub pamięci.

Leczenie metylofenidatem nie jest przeciwwskazane u pacjentów z niedowładem połowicznym.

Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych i ADHD jest częste, i należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu produktów stymulujących. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem należy ustalić, czy u pacjenta występowały wcześniej zaburzenia psychiczne, oraz ustalić historię rodzinną występowania takich zaburzeń (patrz punkt 4.2). W razie pojawienia się nowych objawów psychicznych lub wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych, metylofenidat powinien być stosowany tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem dla pacjenta.

Pojawienie się lub nasilanie zaburzeń psychicznych należy monitorować po każdej zmianie dawki, a następnie co najmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty; odpowiednim postępowaniem może być przerwanie 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 psychotycznych lub manii

Metylofenidat stosowany w zwykłych dawkach może wywoływać związane z leczeniem objawy psychotyczne (omamy wzrokowe/czuciowe/słuchowe oraz urojenia) lub objawy manii u pacjentów bez wcześniejszej psychozy lub manii w wywiadzie (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ metylofenidatu; właściwe może być przerwanie leczenia.

Zachowania agresywne i wrogie

Leczenie lekami stymulującymi może wywoływać lub nasilać agresję lub wrogie zachowania. Pacjentów leczonych metylofenidatem należy monitorować pod kątem pojawienia się lub nasilenia zachowań agresywnych lub wrogich na początku leczenia oraz po każdej zmianie dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty. Lekarz powinien ocenić potrzebę dostosowania schematu leczenia, u pacjenta u którego występują zmiany w zachowaniu, pamiętając, że właściwe może być zmniejszenie lub zwiększenie dawki. Można też rozważyć przerwanie leczenia.

Sklonności samobójcze

Pacjenci, u których podczas leczenia ADHD pojawiają się myśli lub 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 podstawowej choroby psychicznej. Należy także rozważyć ewentualne przerwanie podawania metylofenidatu.

Tiki

Stosowanie metylofenidatu wiąże się z powstawaniem nowych lub zaostrzeniem istniejących tików ruchowych i werbalnych. Zgłaszano także pogorszenie stanu pacjenta w przebiegu zespołu Tourette'a (patrz punkt 4.8). Leczenie metylofenidatem powinno być poprzedzone wywiadem rodzinnym, a także oceną kliniczną dotyczącą występowania tików lub zespołu Tourette'a. Podczas leczenia metylofenidatem pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem pojawienia się lub nasilenia tików. **Kontrolę należy przeprowadzać po każdej zmianie dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty.**

Lęk, pobudzenie lub napięcie

Stosowanie metylofenidatu związane jest z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy przeprowadzić ocenę kliniczną, czy nie występują te stany. Pacjentów należy **regularnie monitorować pod względem pojawienia się lub**

nasilenia takich objawów w trakcie leczenia, po każdej zmianie dawki i następnie przynajmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty.

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej

Należy zachować szczególną ostrożność stosując metylofenidat u pacjentów z ADHD, u których stwierdza się współistniejącą chorobę afektywną dwubiegunową (szczególnie nieleczoną chorobę afektywną dwubiegunową typu I lub inne postacie tej choroby), ze względu na możliwość wystąpienia u nich epizodu mieszanego/maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem, pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji należy poddać odpowiednim badaniom przesiewowym w celu ustalenia, czy występuje u nich ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej; badania takie powinny obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny, włącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym samobójstw, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji. **Ścisłe, ciągle monitorowanie ma kluczowe znaczenie u tych pacjentów (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne” i punkt 4.2). Obserwację pod kątem wystąpienia objawów należy przeprowadzać po każdej zmianie dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty.**

Rozwój fizyczny i spadek masy ciała

Podczas długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie tempa przyrastania masy ciała i opóźnienie rozwoju fizycznego (patrz punkt 4.8). Zgłaszano zmniejszenie masy ciała podczas stosowania metylofenidatu u pacjentów dorosłych.

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

Podczas leczenia metylofenidatem należy kontrolować rozwój fizyczny: wzrost, masę ciała i apetyt, a wyniki odnotowywać przynajmniej raz na 6 miesięcy w karcie rozwoju. U pacjentów, których rozwój fizyczny lub przyrost masy ciała czy wzrost odbiegają od wartości oczekiwanych, należy rozważyć przerwanie leczenia. Należy regularnie kontrolować masę ciała u pacjentów dorosłych.

Napady padaczkowe

Należy zachować ostrożność stosując metylofenidat u pacjentów z padaczką. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z wcześniej występującymi napadami drgawek, u pacjentów z wcześniejszymi nieprawidłowościami w zapisie EEG bez występowania drgawek i, rzadko, u pacjentów bez drgawek w wywiadzie i bez nieprawidłowości w zapisie EEG. Jeśli napady drgawek staną się częstsze lub wystąpią po raz pierwszy, metylofenidat należy odstawić.

Nadużycie, niewłaściwe użycie i stosowanie niezgodnie z przeznaczeniem

Należy uważnie obserwować pacjentów ze względu na ryzyko stosowania metylofenidatu niezgodnie z przeznaczeniem (rekreacyjnego), niewłaściwego stosowania lub nadużywania metylofenidatu.

Należy zachować ostrożność stosując metylofenidat u pacjentów z rozpoznaniem uzależnieniem od alkoholu lub leków, ze względu na możliwość nadużywania, stosowania niewłaściwego lub niezgodnego z przeznaczeniem.

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

Wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka nieprawidłowego przyjmowania produktu leczniczego (takich jak współistniejące zaburzenia buntownicze, zaburzenia zachowania lub choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie to czynniki, które powinny być brane pod uwagę podczas wyboru terapii ADHD. Zaleca się ostrożność w przypadku emocjonalnie niestabilnych

pacjentów, takich jak osoby z historią uzależnienia od alkoholu bądź leków, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkowanie.

W przypadku pacjentów o wysokim ryzyku uzależnienia od niektórych substancji, stosowanie metylofenidatu i innych środków pobudzających może nie być właściwe i należy rozważyć leczenie bez ich użycia.

Odstawienie

W czasie odstawiania produktu leczniczego należy ściśle obserwować pacjenta, ponieważ przerwanie podawania produktu leczniczego może ujawnić depresję, jak również przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałej obserwacji.

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

Zmęczenie

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

Wybór postaci metylofenidatu

Lekarz specjalista powinien dobrać odpowiednią postać farmaceutyczną metylofenidatu, indywidualnie dla konkretnego pacjenta i w zależności od wymaganego czasu działania farmakologicznego. U pacjentów dorosłych z ADHD należy stosować produkt leczniczy Symkinet MR, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde.

Niewydolność nerek lub wątroby

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

Wpływ na parametry hematologiczne

Długookresowe bezpieczeństwo leczenia metylofenidatem nie jest w pełni ustalone. Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia powinni być starannie obserwowani i okresowo wykonywać pełne badania krwi, uwzględniając badania płytek krwi. W razie wystąpienia leukopenii, małopłytkowości, niedokrwistości lub innych nieprawidłowości, w tym wskazujących na poważne zaburzenia czynności nerek i wątroby, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Priapizm

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

Badania przesiewowe na obecność leków

Metylofenidat może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych na obecność amfetaminy, w szczególności dotyczy to immunologicznych testów przesiewowych.

Skutki nieprawidłowego użycia jako środka dopingującego

Stosowanie leku Symkinet MR może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych. Niewłaściwe zastosowanie leku Symkinet MR jako środka dopingującego może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Symkinet MR 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 stężenie w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności w stosowaniu metylofenidatu z innymi produktami leczniczymi, szczególnie z tymi o wąskim zakresie terapeutycznym.

Metylofenidat nie jest metabolizowany przez cytochrom P450 w klinicznie istotnym zakresie. Aktywatory i inhibitory cytochromu P450 nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę metylofenidatu. Odwrotnie, enancjomery d- i l- 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 kumarynowych leków przeciwzakrzepowych, leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny). Podczas rozpoczynania i przerywania leczenia metylofenidatem może być konieczne dostosowanie dawki już stosowanych produktów leczniczych i ustalenie ich stężenia w osoczu (lub czasów krzepnięcia w przypadku kumaryny).

Interakcje farmakodynamiczne

Stosowanie z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi

Metylofenidat może zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie z produktami leczniczymi, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych metylofenidatem i jakimikolwiek innym produktem leczniczym, który także może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi (patrz również podpunkty dotyczące zaburzeń sercowo-naczyniowych i zaburzeń naczyniowo-mózgowych w punkcie 4.4).

Z powodu możliwości wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, metylofenidat jest przeciwwskazany u pacjentów leczonych (obecnie lub w ciągu ostatnich 2 tygodni) nieselektywnymi, 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. W przypadku bardzo wysokiego stężenia alkoholu profil kinetyczny może zmienić się na zbliżony do wzorca dla leku o natychmiastowym uwalnianiu.

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. klonidyna)

Bezpieczeństwo stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną czy innymi ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2 nie zostało systematycznie 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 (łącznie z DOPA i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), jak również z antagonistami dopaminy (w tym z lekami przeciwpsychotycznymi).

Stosowanie z lekami zobojętniającymi

Jednoczesne stosowanie z lekami zobojętniającymi może prowadzić do znacząco niższego wchłaniania metylofenidatu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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 podczas ciąży, chyba że z oceny klinicznej wynika, że przerwanie terapii stanowiłoby większe zagrożenie dla przebiegu ciąży.

Karmienie piersią

Metylofenidat przenika do mleka kobiet karmiących piersią, leczonych metylofenidatem.

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia akomodacji oka, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Może to mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i doradzić, by w razie ich wystąpienia

unikali podejmowania potencjalnie ryzykownych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych oraz zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu do obrotu metylofenidatu, a także zgłoszone dla innych postaci produktów leczniczych zawierających metylofenidatu chlorowoderek. Jeżeli częstość działania niepożądanego produktu leczniczego Symkinet MR i innej postaci produktu zawierającego metylofenidat różniły się, uwzględniono największą obserwowaną częstość z tych dwóch baz danych.

Tabela oparta jest na danych dotyczących dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie jamy nosowej i gardła	Zapalenie żołądka i jelit			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, plamica małopłytkowa	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, obrzęk uszu, zmiany pęcherzowe, łuszczenie się skóry, pokrzywka, świąd ¹ , wysypka i wypryski skórne ¹			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ¹	Zmniejszenie łaknienia ²	Jadłowstręt, umiarkowane zmniejszenie masy ciała i wzrostu w czasie długotrwałego stosowania u dzieci ¹ , zmniejszenie masy ciała u dorosłych ²				

Zaburzenia psychiczne ¹	Bezsenność, nerwowość	Labilność emocjonalna, agresja ¹ , pobudzenie ¹ , lęk ¹ , depresja ¹ , drażliwość, nietypowe zachowania, niepokój ruchowy ² , zaburzenia snu ² , zmniejszone libido ² , napady paniki ³ , stres ³ , bruksizm ³	Zaburzenia psychotyczne ¹ , omamy słuchowe, wzrokowe i dotykowe ¹ , złość, myśli samobójcze ¹ , zmiany nastroju, wahania nastroju, płaczliwość, tiki ¹ , pogorszenie istniejących już tików w zespole Tourette'a ¹ , nadmierna czujność, napięcie ³	Mania ¹ , dezorientacja, zaburzenia libido	Próby samobójcze (także dokonane samobójstwo) ¹ , przemijający nastrój depresyjny ¹ , nietypowe myślenie, apatia, powtarzanie zachowań, nadmierna koncentracja	Urojenia ¹ , zaburzenia myślenia ¹ , stany splątania, uzależnienie, słowotok, przypadki nadużywania i uzależnienia zgłaszano częściej dla postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drżenie ² , senność, zawroty głowy, dyskineza, hiperaktywność psychoruchowa	Sedacja, akatyzyja ³		Drgawki, ruchy choreoatetotyczne, przemijające niedokrwienne zaburzenia neurologiczne, złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS; zgłoszenia słabo udokumentowane, w większości przypadków pacjenci otrzymywali również inne produkty lecznicze, więc rola metylofenidatu nie jest jasna).	Zaburzenia naczyniowo-mózgowe ¹ (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowie, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zapalenie tętnic mózgowych, zatory naczyń mózgowych), napady drgawkowe typu grand mal ¹ , migrena, dysfemia
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Trudności w akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca ¹		Zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia ²	Ból w klatce piersiowej	Dławica piersiowa	Zatrzymanie krążenia, zawał mięśnia sercowego	Tachykardia nadkomorowa, bradykardia, skurcze dodatkowe komór, skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe ¹		Nadciśnienie tętnicze krwi, obwodowe marznięcie ²			Zapalenie i (lub) zamknięcie tętnic mózgowych, objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, ból gardła i krtani, duszność ²				Krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ² , suchość w jamie ustnej ²	Ból brzucha, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, dyspepsja ³ , ból zębów (objawy te zwykle występują na początku leczenia, można je łagodzić równoczesnym przyjmowaniem pokarmu)	Zaparcia			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych		Zaburzenia czynności wątroby, w tym śpiączka wątrobowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierna potliwość ² , łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka,	Obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, złuszczenie się naskórka	Wysypka plamista, rumień	Rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, stała wysypka polekowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	Ból mięśni, drgawki mięśni, sztywność mięśni ³		Skurcze mięśni	Szczękościsk ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz			Nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia		Zaburzenia erekcji, priapizm, intensywne i długotrwałe erekcje
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, opóźnienie wzrostu w przypadku przedłużonego stosowania u dzieci ¹ , uczucie roztrzęsienia ³ , zmęczenie ² , pragnienie ²			Nagła śmierć sercowa ¹	dyskomfort w klatce piersiowej, wysoka gorączka,
Badania diagnostyczne		Zmiany ciśnienia tętniczego krwi i tętna (zwykle zwiększenie) ¹ , zmniejszenie masy ciała ¹	Szmery w sercu ¹ , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie liczby płytek, nieprawidłowa liczba białych krwinek	

¹ Patrz punkt 4.4

² Działania niepożądane produktu leczniczego z badań klinicznych u dorosłych pacjentów, które zgłaszano z większą częstością niż u dzieci i młodzieży.

³ Na podstawie częstości określonej w badaniach ADHD z udziałem osób dorosłych (nie zgłaszano przypadków występowania w badaniach z udziałem dzieci).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

Leczenie polega na zastosowaniu odpowiednich środków podtrzymujących.

Konieczne jest chronienie pacjenta przed samookaleczeniem oraz zewnętrznymi bodźcami, które mogą nasilić już występującą nadpobudliwość. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są zbyt ciężkie, a pacjent jest przytomny, można opróżnić żołądek, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Przed wykonaniem płukania żołądka należy opanować pobudzenie i drgawki, jeśli występują, i zapewnić drożność dróg oddechowych. Inne metody postępowania mające na celu usunięcie z przewodu pokarmowego substancji toksycznych obejmują podanie węgla aktywnego i środków przeczyszczających. W razie ciężkiego zatrucia, przed wykonaniem płukania żołądka należy podać ostrożnie zwiększane dawki benzodiazepiny.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Metylofenidat, substancja czynna produktu leczniczego Symkinet MR łagodnie pobudza ośrodkowy układ nerwowy z bardziej zauważalnym wpływem na psychikę niż aktywność ruchową.

Metylofenidat, substancja czynna produktu leczniczego Symkinet MR, jest psychostymulantem o silniejszym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy niż na aktywności ruchowe. Chemicznie jest to ester alkaliczny kwasu fenylooctowego. Cząsteczka zawiera szkielet fenyloetyloaminy, który odpowiedzialny jest za działanie podobne do amfetaminy. Metylofenidat zawiera dwa centra chiralne, a zatem posiada cztery stereoisomery. Farmakodynamicznie aktywną konfiguracją jest izomer treo. D-izomer jest farmakologicznie bardziej aktywny niż l-izomer.

W badaniach na zwierzętach metylofenidat wywiera pośrednie działanie sympatykomimetyczne poprzez uwalnianie noradrenaliny z wewnątrzneuronalnych magazynów neuronów adrenergicznych i hamowanie jej wychwytu zwrotnego. W sposób zależny od dawki, tj. wraz ze wzrostem stężenia w ośrodkowym układzie nerwowym, metylofenidat uwalnia również dopaminę i hamuje jej zwrotny wychwyt. W przeciwieństwie do amfetaminy, u zwierząt którym podawano wcześniej rezerpinę, katecholaminy nie są uwalniane pod wpływem działania metylofenidatu. Oznacza to, że rezerpina hamuje stereotypie wywołane przez metylofenidat.

Sposób działania metylofenidatu u ludzi nie jest w pełni poznany, jednak uważa się, że jego działanie pobudzające wynika z hamowania wychwytu zwrotnego dopaminy w ciele prążkowym, bez wyzwania uwalniania dopaminy. Mechanizm, za pomocą którego metylofenidat wywiera swoje działanie psychiczne i behawioralne, nie jest jasno określony.

Pośrednie działanie sympatykomimetyczne metylofenidatu u ludzi może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszenia akcji serca i zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to nie jest zwykle bardzo wyraźne. Efekt pobudzenia ośrodkowego widoczny jest m.in. we wzroście koncentracji, wydajności i podejmowania decyzji, aktywności psychofizycznej a także tłumieniu zmęczenia i wyczerpania fizycznego. Szczególnie niewłaściwe użycie może prowadzić do błędnej oceny wydolności fizycznej, a nawet do załamania funkcji fizjologicznych i śmierci w przypadku przedawkowania. Metylofenidat może tłumić apetyt, a w dużych dawkach może powodować wzrost temperatury ciała. Wysokie dawki lub długotrwałe stosowanie mogą również wywołać stereotypie behawioralne.

ADHD u pacjentów dorosłych

Metylofenidat oceniano w łączonym krótko- i długoterminowym badaniu głównym składającym się z trzech okresów (okres 1.: 9 tygodni leczenia krótkoterminowego, okres 2.: 5 tygodni otwartego leczenia metylofenidatem bez kontroli placebo, okres 3.: randomizowana faza odstawienia). Po badaniu głównym nastąpiło 26-tygodniowe otwarte badanie rozszerzające.

Głównym badaniem było randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie z udziałem 725 dorosłych pacjentów (395 mężczyzn i 330 kobiet) z ADHD rozpoznany zgodnie z kryteriami DSM-IV ADHD. Badanie miało na celu:

- 1) Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa metylofenidatu u dorosłych (w wieku od 18 do 60 lat) w 9-tygodniowym, z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo okresie grup równoległych (Okres 1.) składającym się z 3-tygodniowego etapu zwiększania dawki, po którym następował 6 -tygodniowy etap dawki ustalonej (40, 60, 80 mg/dzień lub placebo). Następnie przez okres ponad 5 tygodni (Okres 2.) pacjentom ponownie dostosowywano optymalną dawkę metylofenidatu (40, 60 lub 80 mg/dobę).
- 2) Ocenę podtrzymania efektu metylofenidatu u dorosłych z ADHD prowadzoną w 6-miesięcznym, z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym badaniu odstawienia (Okres 3.).

Skuteczność w kontrolowaniu objawów oceniano za pomocą kryteriów ADHD DSM-IV (DSM-IV ADHD RS). Do oceny poprawy czynnościowej jako poprawy odpowiednich całkowitych wyników od wartości początkowej do końca pierwszego okresu stosowano skalę niepełnosprawności Sheehana (ang. *Sheehan Disability Score*, SDS). Przy wszystkich poziomach dawek metylofenidatu wykazano

znacznie większą kontrolę objawów ($p < 0,0001$ dla wszystkich poziomów dawek) w porównaniu z placebo, co zmierzono jako zmniejszenie całkowitego wyniku DSM-IV ADHD RS. Wszystkie dawki metylofenidatu wykazywały istotnie większą poprawę czynnościową ($p = 0,0003$ przy 40 mg, $p = 0,0176$ przy 60 mg, $p < 0,0001$ przy 80 mg) w porównaniu z placebo, mierzoną poprawą całkowitego wyniku SDS (patrz Tabela 2).

Skuteczność kliniczną wykazano dla wszystkich trzech poziomów dawek metylofenidatu w oparciu o skale ocen lekarzy [Skalę ogólnej oceny klinicznej - poprawy (ang. *Clinical Global Impression- Improvement*, CGI-I) i skalę ogólnej oceny klinicznej stopnia ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression- Severity* (CGI-S)); skalę samooceny [ang. *Adult Self-Rating Scale* (ASRS)] i skalę oceny obserwatorów [ang. *Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version* (CAARS O:S)]. W porównaniu z placebo, we wszystkich ocenach w okresie 1 wyniki były na korzyść metylofenidatu.

Tabela 2. Analiza poprawy od punktu początkowego 1 do końca okresu 1. w całkowitym wyniku w skalach DSM IV ADHD RS i SDS w trakcie leczenia / (LOCF*) dla okresu 1.

		Metylofenidat 40 mg	Metylofenidat 60 mg	Metylofenidat 80 mg	Placebo
Poprawa wyników w skali DSM-IV ADHD RS od wartości początkowej	N	160	155	156	161
	Średnia LS*	15,45	14,71	16,36	9,35
	Wartość p****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Poziom istotności	0,0167	0,0208	0,0313	
Poprawa całkowitego wyniku SDS w porównaniu z wartością wyjściową	N	151	146	148	152
	Średnia LS	5,89	4,9	6,47	3,03
	Wartość p****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Poziom istotności ***	0,0167	0,0208	0,0313	

* LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*) - metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji z wykorzystaniem danych z ostatniej wizyty dla każdego pacjenta z danymi z 6-tygodniowej fazy stałej dawki okresu 1.;

**LS mean (ang. *Least Square*) średnie zmiany najmniejszych kwadratów z modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z grupą leczoną i ośrodkiem jako czynnikami oraz wyjściowym całkowitym wynikiem DSM-IV ADHD RS i całkowitym wynikiem SDS jako współmienną,

***Poziom istotności (ang. *Significance level*) - końcowy dwustronny poziom istotności (alfa) dla testu następującego po rozszerzonej procedurze zbierania danych;

****wartość p odnosi się do porównania z placebo

Utrzymywanie się efektu metylofenidatu oceniano, mierząc odsetek niepowodzeń leczenia metylofenidatem w porównaniu z grupą placebo pod koniec 6-miesięcznego okresu leczenia podtrzymującego (patrz Tabela 3). Po zoptymalizowaniu dawki metylofenidatu w okresie 2., około 79% pacjentów nadal utrzymywało kontrolę choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy ($p < 0,0001$ vs. placebo). Iloraz szans wynoszący 0,3 sugerował, że pacjenci otrzymujący placebo mieli 3-krotnie większą szansę na niepowodzenie leczenia w porównaniu z metylofenidatem.

Tabela 3. Odsetek niepowodzeń leczenia w okresie 3.

	Metylofenidat vs placebo			
	Metylofenidat N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Iloraz szans (95% CI)	Wartość p* (poziom istotności**)
Niepowodzenie leczenia	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Powodzenie leczenia	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Dwustronna wartość p oparta na porównaniu każdej grupy metylofenidatu i placebo przy użyciu modelu regresji logistycznej.

**Poziom istotności - końcowy dwustronny poziom istotności (alfa) dla testu po rozszerzonej procedurze sprawdzania.

Pacjenci, którzy zostali włączeni do okresu 3., ukończyli w sumie od 5 do 14 tygodni leczenia metylofenidatem w okresach 1. i 2. Pacjenci przydzieleni następnie do grupy otrzymującej placebo w okresie 3. nie doświadczali nasilonych objawów odstawienia i nawrotu w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuowali leczenie metylofenidatem.

Podczas krótkotrwałego leczenia zarówno u kobiet, jak i mężczyzn wykazano statystycznie istotną poprawę w skali DSM-IV ADHD RS w porównaniu z placebo we wszystkich grupach dawek metylofenidatu. W przypadku mężczyzn najlepszą liczbową poprawę wyniku uzyskano przy dawce 80 mg metylofenidatu, podczas gdy w przypadku kobiet najlepszą poprawę uzyskano w grupie otrzymującej najniższą dawkę 40 mg metylofenidatu. Trend ten nie był znaczący i nie obserwowano go podczas długotrwałego leczenia. Nieco większą częstość występowania działań niepożądanych obserwowano u kobiet w porównaniu z mężczyznami; jednak ogólnie wykazano podobny profil bezpieczeństwa dla mężczyzn i kobiet. Z tego powodu dawkę należy ustalać indywidualnie (maksymalna możliwa dawka 80 mg/dobę). Należy zastosować schemat, który zapewni zadowalającą kontrolę objawów przy najmniejszej całkowitej dawce dobowej.

26-tygodniowe, otwarte przedłużenie głównego badania metylofenidatu z udziałem 298 dorosłych pacjentów z ADHD wykazało długoterminowe bezpieczeństwo metylofenidatu. Sumując ciągią ekspozycję na metylofenidat wszystkich pacjentów leczonych w badaniu głównym i badaniach rozszerzonych, łącznie 354 pacjentów otrzymywało metylofenidat w sposób ciągły przez >6 miesięcy, a 136 pacjentów przez >12 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa metylofenidatu nie zmienił się wraz z dłuższym czasem leczenia dorosłych pacjentów z ADHD, co zaobserwowano w badaniu rozszerzonym. Schemat występowania działań niepożądanych obserwowany u pacjentów z kontynuacji był podobny do obserwowanego w badaniu głównym. W badaniu rozszerzonym nie zaobserwowano żadnych niespodziewanych, ciężkich działań niepożądanych, a większość zaobserwowanych działań niepożądanych była spodziewana.

Całkowita częstość działań niepożądanych i niektórych specyficznych działań niepożądanych wzrastała wraz z czasem ekspozycji. Zmniejszenie masy ciała wystąpiło u 0,7% (≤ 2 miesięcy), 5,6% (>6 miesięcy) i 7,4% (>12 miesięcy) pacjentów. W okresie 3. wystąpiło istotne zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ u 13,8% pacjentów (w 6-miesięcznym okresie leczenia podtrzymującego) w porównaniu z wartością wyjściową. Bezsenność/bezsenność początkowa/zaburzenia snu nasilały się w przypadku długotrwałego leczenia >12 miesięcy. Częstość występowania obniżonego nastroju nieznacznie wzrastała w czasie (4,8% dla okresu <2 miesięcy, 4,5% dla okresu >6 miesięcy i 6,6% dla okresu >12 miesięcy), natomiast częstość depresji zmniejszała się z czasem (0% dla >12 miesięcy). Częstość występowania tachykardii i kołatania serca nieznacznie wzrosła przy długotrwałej ekspozycji (tachykardia: 4,8% przy ekspozycji <2 miesiące i 6,6% przy ekspozycji >12 miesięcy; kołatanie serca 6,9% przy ekspozycji <2 miesiące i 9,6% przy ekspozycji >12 miesięcy). Również częstość występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi nieznacznie wzrastała przy długotrwałym narażeniu; od 2,1% przy ekspozycji <2 miesiące do 5,1% przy ekspozycji >12 miesięcy. Średnia zmiana częstości akcji serca wzrosła z 2,4 uderzeń na minutę (ekspozycja <2 miesiące) do odpowiednio 4,9 lub 4,8 uderzeń na minutę (ekspozycja >6 miesięcy lub ekspozycja >12 miesięcy).

Tachykardia: na początku badania odsetek pacjentów z częstością akcji serca >100 uderzeń na minutę był bardzo mały (0,4% w grupie otrzymującej metylofenidat i 0,6% w grupie otrzymującej placebo). W trakcie leczenia krótkotrwałego, w grupie metylofenidatu u 11,3% (i tylko 2,2% w grupie placebo) osób z normalnym początkowym tętnem wystąpiło tętno >100 uderzeń na minutę podczas co najmniej jednej wizyty. W trakcie długotrwałego leczenia u 8,6% w porównaniu z 3,4% (metylofenidat vs. placebo) osób z normalnym początkowym tętnem wystąpiło tętno >100 uderzeń na minutę podczas co najmniej jednej wizyty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Symkinet MR jest racemiczną mieszaniną 1:1 enancjomerów d-metylofenidatu i l-metylofenidatu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metylofenidatu (kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde) dzieciom, u których zdiagnozowano ADHD, i dorosłym, metylofenidat jest szybko wchłaniany i a profil stężenia substancji czynnej wykazuje dwie fazy uwalniania (tj. dwa wyraźne szczyty w odstępie około czterech godzin). Względna biodostępność metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanego raz na dobę dzieciom i dorosłym jest porównywalna z taką samą całkowitą dawką metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu podawaną dwa razy na dobę.

Wahania pomiędzy maksymalnym i minimalnym stężeniem metylofenidatu w osoczu są mniejsze w przypadku metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanego raz na dobę w porównaniu z metylofenidatem o natychmiastowym uwalnianiu podawanym dwa razy na dobę.

Wpływ pokarmu

Produkt leczniczy Symkinet MR można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Nie stwierdzono różnic w biodostępności metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu podanego z śniadaniem o dużej zawartości tłuszczu lub musiem jabłkowym w porównaniu z podaniem na czczo. Nie ma danych potwierdzających zbyt szybkie wchłonięcie substancji czynnej z posiłkiem lub bez posiłku.

Pacjenci, którzy nie mogą połknąć całej kapsułki, mogą wysypać zawartość kapsułki na niewielką ilość jedzenia (np. mus jabłkowy) i przyjąć natychmiast (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

We krwi metylofenidat i jego metabolity są rozdzielane pomiędzy osocze (57%) i eryocyty (43%). Metylofenidat i jego metabolity w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza (10-33%). Objętość dystrybucji po pojedynczym podaniu dożylnym wynosi $2,65 \pm 1,1$ L/kg mc. dla d-metylofenidatu oraz $1,8 \pm 0,9$ L/kg mc. dla l-metylofenidatu. Metylofenidat łatwo przenika barierę krew-mózg.

Metabolizm

Biotransformacja metylofenidatu przez karboksylesterazę CES1A1 jest szybka i rozległa. Metylofenidat jest metabolizowany głównie do kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (kwas rytalinowy). Maksymalne stężenie kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego w osoczu osiągane jest po około 2 godzinach od podania i jest 30-50 razy większe niż w przypadku niezmienionej substancji. Okres półtrwania kwasu α -fenylo-(2-piperydylo)-octowego jest około dwa razy dłuższy niż metylofenidatu, a jego średni klirens ogólnoustrojowy wynosi $0,17$ L/h/kg mc. U pacjentów z niewydolnością nerek możliwa jest kumulacja dawki. Ponieważ kwas alfa-fenylopiperydynooctowy ma niską aktywność farmakologiczną lub nie ma jej wcale, odgrywa on podrzędną rolę terapeutyczną. Możliwe do wykrycia są jedynie niewielkie ilości hydroksylowanych metabolitów (np. hydroksymetylofenidatu i kwasu hydroksylowego).

Wydaje się, że aktywność terapeutyczną wykazuje głównie związek macierzysty.

Eliminacja

Metylofenidat jest eliminowany z osocza z przeciętnym okresem półtrwania wynoszącym około 2 godzin. Średni klirens wynosi $0,40 \pm 0,12$ L/h/kg mc. dla d-metylofenidatu oraz $0,73 \pm 0,28$ L/h/kg mc. dla l-metylofenidatu). Po podaniu doustnym około 78-97% dawki jest wydalane z moczem, 1 do 3% dawki z kałem w postaci metabolitów w ciągu 48 do 96 godzin. W moczu stwierdza się jedynie niewielkie ilości (< 1%) metylofenidatu w postaci niezmienionej. Znaczna część dawki jest wydalana z moczem, jako kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (PPA, 60-86%), prawdopodobnie niezależnie od wartości jego pH.

Brak widocznych różnic w farmakokinetyce metylofenidatu u dzieci z zespołem hiperkinetycznym/ADHD względem farmakokinetyki u zdrowych osób dorosłych. Dane dotyczące wydalania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wskazują, że zaburzenia czynności nerek prawie nie wpływają na wydalanie nerkowe niezmienionej postaci metylofenidatu. Jednak wydalanie nerkowe PPA może ulegać ograniczeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metylofenidat uważany jest za potencjalnie teratogeny u królików. Rozszczep kręgosłupa ze zniekształceniami tylnych kończyn obserwowano w dwóch oddzielnych miotach po ekspozycji na dawkę 200 mg/kg mc./dobę. W przeliczeniu na mg/kg mc. dawka ta była około 116 razy większa niż maksymalna dawka zalecana u ludzi (ang. *Maximum Recommended Dose in Humans*, MRHD) wynosząca 60 mg u dzieci i młodzieży. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na dl-metylofenidatu po zastosowaniu u królików dawki 200 mg/kg mc./dobę była 5,1 razy wyższa niż ekstrapolowana MRHD po podaniu dawki 60 mg (u dzieci i młodzieży). Kolejna niższa dawka, przy której nie obserwowano rozszczepu kręgosłupa, wynosiła 0,72-krotność ekstrapolowanej MRHD u dzieci i młodzieży. W drugim badaniu z zastosowaniem wysokiej dawki 300 mg/kg mc., która uważana jest za toksyczną dla matki, nie odnotowano żadnego przypadku rozszczepu kręgosłupa w 12 miotach z 92 żywymi płodami. Po zastosowaniu dawki 300 mg/kg mc. ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) była 7,5 razy wyższa niż ekstrapolowana ekspozycja po zastosowaniu maksymalnej dawki zalecanej u dzieci i młodzieży.

Badania genotoksyczności nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wielokrotne doustne podawanie metylofenidatu młodym szczurom spowodowało, przy zastosowaniu dawki 50 mg/kg mc./dobę (29-krotnie wyższej niż MRHD u dzieci i młodzieży), zmniejszoną spontaniczną aktywność lokomotoryczną wywołaną nadmierną aktywnością farmakologiczną metylofenidatu. Ekspozycja (AUC) po tej dawce była 15,1-krotnie wyższa niż ekstrapolowana maksymalna ekspozycja terapeutyczna u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki (60 mg) u dzieci i młodzieży. Jedynie u samic po zastosowaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę (58-krotnie wyższej niż MRHD u dzieci i młodzieży) zaobserwowano deficyt w przyswajaniu określonego zadania do nauczania. Ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu tej dawki była 40,1 razy wyższa niż ekstrapolowana maksymalna ekspozycja u ludzi. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

W przeciwieństwie do wyników badań przedklinicznych, długotrwałe podawanie metylofenidatu dzieciom z ADHD jest dobrze tolerowane i poprawia wyniki w nauce. Dane z praktyki klinicznej nie wskazują, aby informacje dotyczące uczenia się i zachowania u szczurów miały znaczenie kliniczne.

Rakotwórczość

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

Metylofenidat nie wpływał na rozrodczość ani na płodność w dawkach kilkukrotnie przewyższających dawki stosowane w praktyce klinicznej

Wpływ na ciążę – rozwój zarodkowy/płodowy

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)
Powidon K30
Sacharoza, ziarenka (składająca się z sacharozy i skrobi kukurydzianej)
Talk
Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Ponadto Symkinet MR, 10 mg, 30 mg, 40 mg zawiera: żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz

Potasu wodorotlenek
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Szelak
Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aclar/PVC/Aluminium/PET) zabezpieczające przed dostępem dzieci, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Symkinet MR, 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 100 kapsułek.
Symkinet MR, 20 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100 kapsułek.
Symkinet MR, 30 mg: 28, 30, 50, 54, 56, 60, 100 kapsułek.
Symkinet MR, 40 mg: 28, 30, 50, 54, 56, 60, 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symkinet MR, 10 mg: 27860

Symkinet MR, 20 mg: 27861

Symkinet MR, 30 mg: 27862

Symkinet MR, 40 mg: 27863

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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