CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atenza, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Atenza, 27 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Atenza, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Atenza, 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Atenza, 54 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atenza, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 18 mg metylofenidatu chlorowodorku.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3,8 mg laktozy.

Atenza, 27 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 27 mg metylofenidatu chlorowodorku.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3,2 mg laktozy.

Atenza, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 36 mg metylofenidatu chlorowodorku.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6,3 mg laktozy.

Atenza, 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 45 mg metylofenidatu chlorowodorku.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5,3 mg laktozy.

Atenza, 54 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 54 mg metylofenidatu chlorowodorku.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

18 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane o średnicy około 9 mm z małą dziurką po jednej stronie tabletki.

27 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, szare tabletki powlekane o średnicy około 9 mm z małą dziurką po jednej stronie tabletki.

36 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm z małą dziurką po jednej stronie tabletki.

45 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, niebieskie tabletki powlekane o średnicy około 10 mm z małą dziurką po jednej stronie tabletki.

54 mg
Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm z małą dziurką po jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)

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

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

Szczególne uwarunkowania diagnostyczne ADHD u dzieci
Rozpoznanie powinno być zgodne z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i powinno opierać się na kompleksowym wywiadzie i szczegółowym badaniu pacjenta. Rozpoznanie powinno być potwierdzone przez dodatkową osobę i nie może opierać się wyłącznie na jednym lub kilku objawach.

Nieznana jest specyficzna etiologia tego zespołu i nie ma jednego testu diagnostycznego. Właściwe rozpoznanie wymaga zastosowania zarówno medycznych, jak i innych specjalistycznych kryteriów diagnostycznych, takich jak: psychologiczne, edukacyjne oraz społeczne.

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

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

Zasadnicze znaczenie ma właściwe działanie edukacyjne, zwykle niezbędna jest również interwencja psychospołeczna. W przypadku braku skuteczności tych środków naprawczych, decyzję o zastosowaniu leków stymulujących można podjąć na podstawie szczegółowej oceny ciężkości objawów u dziecka. Stosowanie metylofenidatu powinno odbywać się zawsze zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz z wytycznymi dotyczącymi rozpoznania oraz przepisywania produktu.

Szczególne uwarunkowania diagnostyczne ADHD u osób dorosłych
Rozpoznanie powinno być stawiane zgodnie z aktualnymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD i powinno opierać się na pełnym wywiadzie i ocenie pacjenta.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Badanie przed rozpoczęciem leczenia

U osób dorosłych rozpoczynających stosowanie produktu leczniczego Atenza oraz jeśli wymagają tego zalecenia obowiązujące w danym kraju, przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest konsultacja kardiologa w celu sprawdzenia, czy nie występują przeciwwskazania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przed przepisaniem produktu, należy koniecznie przeprowadzić początkową ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, w tym pomiar 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 przypadkach śmierci oraz dokładne zapisy na karcie rozwoju, zmierzonych przed leczeniem, wzrostu i masy ciała (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Monitorowanie stanu pacjenta w czasie trwania leczenia
Należy stale monitorować rozwój fizyczny, stan psychiczny oraz stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta (patrz punkt 4.4).
- Ciśnienie tętnicze krwi oraz częstość akcji serca należy zapisywać na siatce centylowej po każdej modyfikacji dawki, a następnie przynajmniej co 6 miesięcy.
- Wzrost, masę ciała i apetyt u dzieci należy zapisywać przynajmniej raz na 6 miesięcy w prowadzonej karcie rozwoju.
- U osób dorosłych należy regularnie zapisywać masę ciała.
- Wystąpienie *de novo* lub nasilenie wcześniejszych zaburzeń psychicznych należy sprawdzać podczas każdej modyfikacji dawki oraz przynajmniej co 6 miesięcy i w trakcie każdej wizyty.

Należy kontrolować pacjentów w kierunku pozorowanego stosowania (nielegalnej dystrybucji), niewłaściwego stosowania i nadużywania metylofenidatu.

Dostosowywanie dawki

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki na początku leczenia metylofenidatem. Zwiększanie dawki należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. Tabletki o mocach 27 mg i 45 mg przeznaczone są dla pacjentów, którym przepisywana jest odpowiednio dawka między 18 mg i 36 mg oraz między 36 mg i 54 mg.

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

Dawkę można zwiększać o 9 mg i (lub) 18 mg. Ogólnie, dostosowywanie dawkowania można przeprowadzać w przybliżeniu w odstępach tygodniowych.

Maksymalna dawka dobowa produktu leczniczego Atenza u dzieci wynosi 54 mg.

Maksymalna dawka dobowa produktu leczniczego Atenza u osób dorosłych wynosi 72 mg.

Dawkowanie

Dzieci
Dzieci niestosujące wcześniej metylofenidatu: Stosowanie produktu leczniczego Atenza może nie być wskazane u wszystkich dzieci z zespołem ADHD. W przypadku dzieci wcześniej niestosujących metylofenidatu, wystarczająco skuteczne mogą okazać się mniejsze dawki produktów zawierających metylofenidat o krótkim działaniu. Zaleca się stopniowe i ostrożne zwiększanie dawki, prowadzone przez lekarza, w celu uniknięcia niepotrzebnego stosowania zbyt dużych dawek metylofenidatu. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Atenza dla dzieci dotychczas nieprzyjmujących metylofenidatu oraz dla dzieci przyjmujących inne niż metylofenidat leki pobudzające, wynosi 18 mg raz na dobę.

Dorośli
Osoby dorosłe niestosujące wcześniej metylofenidatu: Produkt leczniczy Atenza może nie być wskazany u wszystkich osób dorosłych z zespołem ADHD. Mniejsze dawki krótko działających postaci metylofenidatu można uznać za wystarczające w leczeniu osób dorosłych niestosujących wcześniej metylofenidatu. Konieczne jest ostrożne zwiększanie dawki przez lekarza prowadzącego, aby uniknąć niepotrzebnego stosowania dużych dawek metylofenidatu. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Atenza dla osób dorosłych, które nie przyjmują obecnie metylofenidatu lub dla osób dorosłych, które przyjmują leki pobudzające inne niż metylofenidat, wynosi 18 mg raz na dobę.

Pacjenci obecnie przyjmujący metylofenidat: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Atenza dla pacjentów obecnie przyjmujących metylofenidat trzy razy na dobę, w dobowej dawce od 15 mg do 60 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 leczniczego Atenza u pacjentów przyjmujących wcześniej inne produkty zawierające metylofenidatu chlorowodorek

Poprzednio stosowane dobowe dawki metylofenidatu chlorowodorku w postaciach o natychmiastowym uwalnianiu	**Zalecana dawka produktu leczniczego Atenza**
5 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	18 mg raz na dobę
10 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	36 mg raz na dobę
15 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	54 mg raz na dobę
20 mg metylofenidatu trzy razy na dobę	72 mg raz na dobę

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

Leczenie długotrwałe (ponad 12 miesięcy)
Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie musi i nie powinno być bezterminowe. U dzieci i młodzieży leczenie metylofenidatem można zwykle przerwać podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy okres (ponad 12 miesięcy) u pacjentów z ADHD, 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 odstawiony co najmniej raz w ciągu roku (u dzieci najlepiej w czasie wakacji szkolnych), aby ocenić stan pacjenta. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas okresowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

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.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie należy stosować metylofenidatu u osób w podeszłym wieku. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w ADHD u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania metylofenidatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania metylofenidatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Atenza należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletki nie wolno żuć, dzielić czy kruszyć (patrz punkt 4.4).

Ten produkt leczniczy może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).
Produkt leczniczy Atenza podawany jest doustnie 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 nieselektywnych i nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (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, anoreksji i (lub) zaburzeń łaknienia, 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 jest dobrze kontrolowana)
- Wcześniejsze zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, w tym ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zarostowa choroba tętnic, dławica piersiowa, znaczące zaburzenia hemodynamiczne w przebiegu wrodzonej wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca i kanałopatie (zaburzenia spowodowane zaburzeniami czynności kanałów jonowych)
- Wcześniej istniejące zaburzenia naczyń mózgowych, tętniak mózgu, nieprawidłowości naczyniowe, w tym zapalenie naczyń lub udar.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Długotrwałe (ponad 12 miesięcy) stosowanie
Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostało systematycznie ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Leczenie metylofenidatem nie musi i nie powinno być bezterminowe. U dzieci i młodzieży leczenie metylofenidatem można zwykle przerwać podczas lub po zakończeniu okresu dojrzewania. Pacjentów leczonych długotrwale (tj. powyżej 12 miesięcy) należy starannie i na bieżąco monitorować, zgodnie z wytycznymi zawartymi w punktach 4.2 i 4.4, które obejmują ocenę układu sercowo-naczyniowego, rozwoju (dzieci), masy ciała, apetytu, pojawienia się *de novo* lub nasilenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia psychiczne, które należy uwzględnić w kontroli stanu zdrowia to m.in. (ale nie tylko) tiki ruchowe i wokalne, zachowania agresywne i wrogie, pobudzenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna perseweracja.

Lekarz, który zdecyduje się na podawanie metylofenidatu przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo weryfikować zasadność długotrwałego stosowania produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów, podejmując próby przerwania leczenia, aby określić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się, aby metylofenidat był odstawiany co najmniej raz w roku (u dzieci najlepiej podczas wakacji szkolnych) w celu oceny stanu pacjenta. Poprawa może utrzymywać się zarówno podczas czasowego, jak i trwałego odstawienia produktu leczniczego.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Nie należy stosować metylofenidatu u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania metylofenidatu w ADHD u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat
Nie należy stosować metylofenidatu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Czynność układu sercowo-naczyniowego
U pacjentów, u których rozważa się terapię lekami stymulującymi, należy zebrać dokładny wywiad (w tym wywiad rodzinny pod kątem występowania nagłego zgonu sercowego lub zgonu z niewyjaśnionych przyczyn oraz ciężkich zaburzeń rytmu serca) oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe w celu wykrycia chorób serca i skierować na dalsze badania kardiologiczne, jeśli początkowa ocena wskazuje na obciążony wywiad lub chorobę serca. Pacjenci, u których podczas leczenia metylofenidatem wystąpią objawy takie jak kołatanie serca, wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenie, duszność lub inne objawy wskazujące na chorobę serca, powinni zostać natychmiast zbadani przez specjalistę kardiologa.

Analiza danych z badań klinicznych dotyczących stosowania metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD wykazała u tych pacjentów częste występowanie podwyższonego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o więcej niż 10 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej. Na podstawie danych z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z ADHD zaobserwowano również zwiększenie wartości rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Nie są znane krótko- ani długoterminowe następstwa kliniczne tego wpływu na układ krążenia u dzieci i młodzieży. Nie można wykluczyć możliwości powikłań w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych, szczególnie gdy leczenie rozpoczęte w okresie dziecięcym/młodzieńczym jest kontynuowane w wieku dorosłym. **Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan zdrowia może się pogorszyć w przypadku zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub częstości akcji serca.** Choroby, w przebiegu których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane – patrz punkt 4.3.

Należy uważnie monitorować stan układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie krwi i tętno należy zapisywać na siatce centylowej podczas każdej zmiany dawki i przynajmniej co 6 miesięcy. Należy przerwać leczenie metylofenidatem u pacjentów z powtarzającą się tachykardią, zaburzeniami rytmu serca lub podwyższonym skurczowym ciśnieniem krwi (>95. percentyla) i rozważyć skierowanie pacjenta do kardiologa.

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

Nagły zgon i wcześniej występujące nieprawidłowości budowy serca lub inne ciężkie choroby serca
Opisywano przypadki nagłego zgonu w związku ze stosowaniem leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy w standardowych dawkach u pacjentów. Niektóre z nich miały nieprawidłowości budowy serca lub inne ciężkie choroby serca. Chociaż pewne ciężkie choroby serca same mogą nieść zwiększone ryzyko nagłego zgonu, jednak nie zaleca się stosowania leków stymulujących u pacjentów z rozpoznanymi anomaliami budowy serca, kardiomiopatią, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca lub innymi ciężkimi chorobami serca, ponieważ mogą spowodować u nich zwiększoną wrażliwość na sympatykomimetyczne działanie leków stymulujących.

Dorośli
U osób dorosłych przyjmujących leki pobudzające w zwykle stosowanych dawkach z powodu ADHD zgłaszano przypadki nagłych zgonów, udarów mózgu i zawałów serca.
Chociaż rola leków stymulujących w tych przypadkach u osób dorosłych nie jest znana, u osób dorosłych istnieje większe niż u dzieci prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich strukturalnych zaburzeń serca, kardiomiopatii, ciężkich zaburzeń rytmu serca, choroby wieńcowej lub innych ciężkich problemów kardiologicznych. Dorośli z takimi zaburzeniami również nie powinni być leczeni lekami pobudzającymi.

Niewłaściwe stosowanie i zdarzenia sercowo-naczyniowe
Niewłaściwe stosowanie leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy może być związane z występowaniem nagłych zgonów lub innych ciężkich, działań niepożądanych 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 krążenia w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków zwiększających ciśnienie tętnicze krwi), należy zbadać podczas każdej wizyty po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem, czy nie występują u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy neurologiczne.

Zapalenie naczyń mózgowych jest prawdopodobnie bardzo rzadką reakcją idiosynkratyczną na działanie metylofenidatu. Z nielicznych dowodów wynika, że można zidentyfikować pacjentów o zwiększonym ryzyku, a wystąpienie objawów może być pierwszym wskaźnikiem istniejącego podstawowego problemu klinicznego. Wczesne rozpoznanie oparte na uzasadnionym podejrzeniu, może pozwolić na szybkie odstawienie metylofenidatu i wczesne rozpoczęcie leczenia. Dlatego takie rozpoznanie należy brać pod uwagę u każdego pacjenta, u którego podczas leczenia metylofenidatem występują nowe objawy neurologiczne, odpowiadające zmianom związanym z niedokrwieniem mózgu. Do objawów tych należą silne bóle głowy, drętwienie, osłabienie, porażenie i zaburzenia koordynacji, widzenia, mowy, języka lub pamięci.

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

Zaburzenia psychiczne
Współwystępowanie zaburzeń psychicznych w ADHD jest częste i należy brać to pod uwagę przepisując leki stymulujące. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem należy zbadać pacjenta pod kątem istniejących zaburzeń psychicznych oraz zebrać wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychicznych (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia nagle objawów psychicznych lub zaostrzenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych, metylofenidat powinien być stosowany tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem dla pacjenta.

Należy monitorować pojawianie się lub nasilanie się zaburzeń psychicznych podczas każdej zmiany dawki, a następnie co najmniej raz na 6 miesięcy oraz podczas każdej wizyty kontrolnej; wskazane może być zaprzestanie leczenia.

Zaostrzenie występujących wcześniej objawów psychotycznych lub maniakalnych
U pacjentów z psychozą podawanie metylofenidatu może zaostrzyć objawy zaburzeń zachowania i myślenia.

Wystąpienie nowych objawów psychotycznych lub maniakalnych
Metylofenidat, stosowany w zwykłych dawkach, może wywołać objawy psychotyczne (omamy wzrokowe, dotykowe, słuchowe oraz urojenia) lub objawy maniakalne u pacjentów bez epizodów psychozy lub manii w wywiadzie (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy maniakalne lub psychotyczne, należy wziąć pod uwagę możliwy związek ze stosowaniem metylofenidatu; właściwe może być przerwanie leczenia.

Zachowania agresywne lub wrogie
Wystąpienie lub nasilanie agresji lub wrogości może być spowodowane leczeniem lekami stymulującymi. Agresję zgłaszano u pacjentów leczonych metylofenidatem (patrz punkt 4.8). Pacjentów leczonych metylofenidatem należy monitorować na początku leczenia, podczas każdej zmiany dawki, a następnie raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty lekarskiej, czy nie pojawiają się u nich lub nie nasilają zachowania agresywne lub wrogość. Lekarz powinien ocenić konieczność dostosowania schematu leczenia u pacjentów, u których występują zmiany zachowania, biorąc pod uwagę, że właściwe może być zwiększenie lub zmniejszenie dawki. Można też rozważyć przerwanie leczenia.

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

Tiki
Stosowanie metylofenidatu wiąże się z wystąpieniem nowych lub zaostrzeniem występujących tików ruchowych i werbalnych. Opisywano również zaostrzenie przebiegu zespołu Tourette'a (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem podawania metylofenidatu należy przeanalizować wywiad rodzinny, a także przeprowadzić badanie pod kątem występowania tików lub zespołu Tourette'a. Pacjentów należy regularnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nie nasilają tiki podczas leczenia metylofenidatem. **Należy monitorować pacjentów podczas każdej zmiany dawkowania, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

Stany lękowe, pobudzenie, napięcie
U pacjentów leczonych metylofenidatem zgłaszano występowanie stanów lękowych, pobudzenia i napięcia (patrz punkt 4.8). Stosowanie metylofenidatu związane jest także z nasileniem istniejących stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia. Stany lękowe u niektórych pacjentów były przyczyną przerwania leczenia metylofenidatem. Ocenę kliniczną stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia należy przeprowadzić przed zastosowaniem metylofenidatu. **Należy regularnie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia lub zaostrzenia tych objawów w trakcie leczenia, po każdej zmianie dawkowania, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.**

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej
Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania metylofenidatu w leczeniu ADHD, u pacjentów ze współistniejącą chorobą afektywną dwubiegunową (w tym nieleczoną chorobą afektywną dwubiegunową typu I lub inną postacią tej choroby), ze względu na ryzyko wystąpienia epizodu mieszanego lub maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem, należy przeprowadzić badanie przesiewowe pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji w celu ustalenia ryzyka choroby afektywnej dwubiegunowej; badanie powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący chorób psychicznych, w tym występowania samobójstw, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji w wywiadzie rodzinnym. **U tych pacjentów konieczna jest ścisła i systematyczna kontrola (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne" i punkt 4.2). Monitorowanie objawów należy przeprowadzać podczas każdej zmiany dawkowania, a następnie przynajmniej raz na 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej.**

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

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

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 osób dorosłych.

<u>Drgawki</u>
Metylofenidat należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie, u pacjentów z wcześniejszymi nieprawidłowościami w zapisie EEG bez napadów drgawek, a rzadko u pacjentów bez drgawek

w wywiadzie i bez nieprawidłowości w zapisie EEG. Jeśli częstość napadów drgawek zwiększa się lub wystąpią napady drgawek po raz pierwszy, należy przerwać leczenie metylofenidatem.

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

Stosowanie z serotoninergicznymi produktami leczniczymi
Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania metylofenidatu i serotoninergicznych produktów leczniczych. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie metylofenidatu i serotoninergicznych produktów leczniczych, istotne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego. Objawami mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczna (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia neuromięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów, sztywność) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego, należy niezwłocznie przerwać stosowanie metylofenidatu.

Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie lub pozorowane stosowanie
Pacjentów należy ściśle monitorować ze względu na ryzyko pozorowanego stosowania (nielegalnej dystrybucji), niewłaściwego stosowania i nadużywania metylofenidatu.

Metylofenidat należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanym uzależnieniem od leków lub alkoholu, ze względu na możliwość nadużywania, stosowania niewłaściwego lub niezgodnego z przeznaczeniem.

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

Podczas podejmowania decyzji o sposobie leczenia zespołu ADHD należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki, takie jak wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka zaburzeń związanych z używaniem substancji (takich jak współistniejące zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania lub choroba afektywna dwubiegunowa), nadużywanie substancji w przeszłości lub obecnie. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów niestabilnych emocjonalnie, na przykład uzależnionych od leków lub alkoholu w wywiadzie, ponieważ tacy pacjenci mogą przyjmować większe dawki leku sami z własnej inicjatywy.

W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem uzależnienia od niektórych substancji, metylofenidat i inne leki stymulujące mogą nie być odpowiednie i należy rozważyć leczenie bez ich użycia.

Odstawienie leku
Podczas odstawiania produktu leczniczego należy ściśle obserwować pacjenta, ponieważ przerwanie podawania leku może ujawnić depresję, a także przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałej obserwacji.

Należy ściśle obserwować pacjenta podczas odstawiania, szczególnie u pacjentów nadużywających produktu leczniczego ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej depresji.

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

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

Badania przesiewowe na obecność substancji psychoaktywnych
Metylofenidat może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych na obecność amfetaminy, szczególnie w przypadku immunologicznych testów przesiewowych. Sportowcy muszą być świadomi, że ten produkt leczniczy może być powodem dodatniego wyniku testu antydopingowego.

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

Wpływ na parametry hematologiczne
Nie jest w pełni znane bezpieczeństwo długotrwałego stosowania metylofenidatu. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia leukopenii, trombocytopenii, niedokrwistości lub innych nieprawidłowości, w tym wskazujących na ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.8).

Możliwość wystąpienia niedrożności przewodu pokarmowego
Ponieważ tabletki produktu leczniczego Atenza nie odkształcają się w znaczącym stopniu podczas przechodzenia przez przewód pokarmowy, zazwyczaj nie należy ich podawać pacjentom ze znacznym zwężeniem żołądka lub jelit (o podłożu chorobowym lub jatrogennym), a także pacjentom z dysfagią lub dużymi trudnościami w połykaniu tabletek. Istnieją rzadkie doniesienia o występowaniu objawów niedrożności u pacjentów z rozpoznanym zwężeniem przewodu pokarmowego po przyjęciu produktów leczniczych w postaci nieulegających odkształceniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Ze względu na specyfikę tabletek o przedłużonym uwalnianiu, produkt leczniczy Atenza należy stosować tylko u pacjentów, którzy są w stanie połknąć tabletkę w całości. Należy poinformować pacjenta, że tabletkę produktu leczniczego Atenza należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie wolno żuć, dzielić ani kruszyć. Produkt leczniczy jest umieszczony wewnątrz niewchłanialnej otoczki, zaprojektowanej tak, aby uwalniała metylofenidat z kontrolowaną szybkością. Otoczka tabletki jest wydalana z organizmu. Pacjenci nie powinni się niepokoić obecnością w kale otoczki, przypominającej wyglądem tabletkę.

Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe i jaskra
Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *Increased Intraocular Pressure*, IOP) i jaskry (w tym jaskry otwartego kąta i jaskry zamkniętego kąta), w związku z leczeniem metylofenidatem (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy wskazujące na zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe i jaskrę. W razie wystąpienia IOP, należy skonsultować się z okulistą i rozważyć przerwanie stosowania metylofenidatu (patrz punkt 4.3). Zaleca się monitorowanie okulistyczne u pacjentów z IOP w wywiadzie.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie wiadomo, w jaki sposób metylofenidat może wpływać na stężenie w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas stosowania metylofenidatu z innymi produktami leczniczymi, szczególnie tych z wąskim indeksem terapeutycznym.

Udział enzymów cytochromu P450 w metabolizmie metylofenidatu nie jest istotny klinicznie. Induktory lub inhibitory enzymów cytochromu P450 prawdopodobnie nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę metylofenidatu. I odwrotnie, enancjomery D i L metylofenidatu nie hamują znacząco aktywności enzymów cytochromu P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A.

Jednak, istnieją doniesienia wskazujące, że metylofenidat może hamować metabolizm leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny). Podczas rozpoczynania i przerywania terapii metylofenidatem może być konieczne dostosowanie dawki tych produktów leczniczych, jeśli były wcześniej stosowane i zbadanie ich stężenia w osoczu (lub czasu krzepnięcia w przypadku kumaryny).

Interakcje farmakodynamiczne

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

Stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi ciśnienie tętnicze krwi
Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych metylofenidatem i innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ciśnienie tętnicze krwi (patrz również podpunkty dotyczące zaburzeń sercowo-naczyniowych i zaburzeń naczyniowo-mózgowych w punkcie 4.4).

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

Stosowanie z alkoholem
Alkohol może nasilać działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego psychoaktywnych produktów leczniczych, w tym metylofenidatu. Dane *in vitro* sugerują, że stężenia alkoholu większe niż 10% zwiększają skumulowane uwalnianie metylofenidatu z tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Znaczenie kliniczne tego faktu w odniesieniu do narażenia na metylofenidat po doustnym przyjęciu tabletek o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z alkoholem nie jest znane. Dlatego nie należy pić alkoholu podczas leczenia.

Stosowanie z serotoninergicznymi produktami leczniczymi
Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania metylofenidatu i serotoninergicznych produktów leczniczych. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie metylofenidatu i serotoninergicznych produktów leczniczych, istotne jest szybkie rozpoznanie objawów zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego należy niezwłocznie przerwać stosowanie metylofenidatu.

Stosowanie z anestetykami halogenowymi
Istnieje ryzyko nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca w trakcie zabiegu chirurgicznego. Nie należy stosować metylofenidatu w dniu planowanego zabiegu chirurgicznego.

Stosowanie z działającymi ośrodkowo agonistami receptora alfa-2 (np. klonidyną)
Podczas jednoczesnego stosowania metylofenidatu i klonidyny zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym nagły zgon. Nie przeprowadzono systematycznej długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną lub innymi ośrodkowo działającymi agonistami receptora alfa-2.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

W spontanicznych zgłoszeniach opisano przypadki toksyczności krążeniowo-oddechowej u noworodków, 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).

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

Karmienie piersią
Metylofenidat przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie wyników badań próbek mleka pobranych od pięciu matek stwierdzono, że metylofenidat osiąga takie stężenie w mleku, że karmione piersią niemowlęta otrzymują dawki stanowiące od 0,16% do 0,7% dawki przyjętej przez matkę, dostosowanej do masy ciała, a stosunek stężeń w mleku do stężeń w osoczu matki wyniósł od 1,1 do 2,7.

Zgłoszono jeden przypadek nieokreślonego zmniejszenia masy ciała u niemowlęcia w okresie ekspozycji na lek. Niemowlę przybrało na wadze po przerwaniu przez matkę leczenia metylofenidatem. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią.

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

Płodność
Brak dostępnych danych dotyczących wpływu metylofenidatu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono odpowiednich skutków w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Metylofenidat może powodować zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie i niewyraźnie widzenie. Może to mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i poinformować, że w razie ich wystąpienia powinni unikać podejmowania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często	(≥1/10)
Często	(≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często	(≥1/1000 do <1/100)
Rzadko	(≥1/10 000 do <1/1000)
Bardzo rzadko	(<1/10 000)
Częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Częstość					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, Zakażenie górnych dróg oddechowych#, Zapalenie zatok#				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Niedokrwistość†, Leukopenia†, Małopłytkowość, Plamica małopłytkowa	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, takie jak Obrzęk naczynioruchowy, Reakcje anafilaktyczne, Obrzęk małżowiny usznej, Zmiany pęcherzowe, Zmiany złuszczające, Pokrzywka, Świąd, Wysypka i Wykwity skórne			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*		Jadłowstręt, Zmniejszenie łaknienia†, Umiarkowane zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu podczas długotrwałego stosowania u dzieci*				
Zaburzenia psychiczne*	Bezsenność, Nerwowość	Labilność emocjonalna, Agresja*, Pobudzenie*, Lęk*†, Depresja*#, Drażliwość, Nietypowe	Zaburzenia psychotyczne*, Omamy słuchowe, wzrokowe i dotykowe*, Złość,	Mania*†, Dezorienta-cja, Zaburzenia libido, Stan splątania†, Zaburzenie i	Próby samobójcze (w tym dokonane samobójstwo)*†, Przemijający nastrój depresyjny*, Nieprawidłowe	Urojenia*†, zaburzenia myślenia*, Uzależnienie. Przypadki nadużywania i uzależnienia opisywano

		zachowania, Wahania nastroju, Tiki*, Trudności z zaśnięciem#, Nastrój depresyjny#, Zmniejszone libido#, Napięcie#, Bruksizm*, Napady paniki#	Myśli samobójcze*, Zmiany nastroju, Niepokój†, Płaczliwość, Nasilenie tików w zespole Tourette'a*, Słowotok, Nadmierna czujność, Zaburzenia snu	objawy obsesyjno-kompulsyjne (w tym trichotillo-mania, dermatillo-mania, myśli kompulsywne, kompulsje)	myślenie, Apatia†,	częściej dla produktów o natychmiasto-wym uwalnianiu
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, Dyskinezy, Nadmierna aktywność psychoruchowa, Senność, Parestezje#, Uciskowy ból głowy#	Nadmierne uspokojenie, Drżenie mięśni†, Letarg#		Drgawki, Ruchy choreoatetoto-tyczne, Odwracalne ubytki neurologiczne spowodowane niedokrwieniem, Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS) (opisane przypadki były słabo udokumentowane i w większości z nich pacjenci otrzymywali również inne produkty lecznicze, dlatego rola metylofenidatu w patogenezie NMS jest niejasna)	Zaburzenia mózgowo-naczyniowe*† (w tym zapalenie naczyń, krwawienia mózgowe, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zapalenie tętnic mózgowych, niedrożność naczyń mózgowych). Napady drgawkowe typu *grand mal**, Migrena†, Jąkanie (dysfemia)
Zaburzenia oka		Zaburzenia akomodacji#	Niewyraźne widzenie†, Suchość oka #	Trudności w akomodacji, Zaburzenia widzenia, Podwójne widzenie		Rozszerzenie źrenic, Zwiększone ciśnienie wewnątrz-gałkowe, Jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego#				
Zaburzenia serca*		Zaburzenia rytmu serca,	Ból w klatce piersiowej	Dławica piersiowa	Zatrzymanie akcji serca,	Częstoskurcz nadkomoro-

		Tachykardia, Kołatanie serca			Zawał mięśnia sercowego	wy, Bradykardia, Skurcze dodatkowe pochodzenia komorowego†, Skurcze dodatkowe†
Zaburzenia naczyniowe*		Nadciśnienie tętnicze	Uderzenia gorąca#		Zapalenie i (lub) niedrożność tętnic mózgowych, Uczucie zimna w kończynach †, Objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	Duszność†			Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból w nadbrzuszu, Biegunka, Nudności†, Dyskomfort w jamie brzusznej, Wymioty, Suchość w jamie ustnej†, Niestrawność#	Zaparcia†			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej #	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zaburzenia czynności wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby i śpiączka wątrobowa, Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi†	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, Świąd, Wysypka, Pokrzywka, Nadmierne pocenie się†	Obrzęk naczynioruchowy, Choroby pęcherzowe, Choroby przebiegające ze złuszczaniem naskórka	Wysypka plamista, Rumień	Rumień wielopostaciowy, Złuszczające zapalenie skóry, Trwałe wykwity polekowe	

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów, Napięcie mięśni#, Skurcze mięśni#	Bóle mięśni†, Drganie mięśni		Skurcze mięśni	Szczękościsk^
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz, Częstomocz			Nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia wzwodu#		Ginekomas-tia		Priapizm*, Intensywne erekcje* i długotrwałe* erekcje
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, Opóźnienie rozwoju fizycznego w przypadku przedłużonego stosowania u dzieci*, Uczucie zmęczenia†, Drażliwość#, Uczucie roztrzęsienia#, Astenia#, Pragnienie#	Ból w klatce piersiowej		Nagły zgon sercowy*	Dyskomfort w klatce piersiowej†, Bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne		Zmiany ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca (zwykle zwiększenie)*, Zmniejszenie masy ciała*	Szmery sercowe*		Zmniejszenie liczby płytek krwi, 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.
† Działania niepożądane produktu leczniczego pochodzące z badań klinicznych u dorosłych pacjentów, które zgłaszano z większą częstością niż u dzieci i młodzieży.
^ Na podstawie częstości określonej w badaniach ADHD z udziałem dorosłych (nie zgłaszano przypadków występowania w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży).

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 działaniu.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Ostre przedawkowanie może powodować, głównie na skutek nadmiernego pobudzenia ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, wymioty, pobudzenie, drżenia, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, drgawki (po których może wystąpić śpiączka), euforię, splątanie, omamy, majaczenie, nadmierne pocenie się, uderzenia gorąca, bóle głowy, wysoką gorączkę, tachykardię, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic oraz suchość błon śluzowych.

Leczenie
Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

Leczenie polega na zastosowaniu odpowiedniego postępowania podtrzymującego.

Pacjenta należy chronić przed samouszkodzeniem i działaniem bodźców zewnętrznych, które mogą nasilić już występującą nadpobudliwość. Nie zbadano skuteczności stosowania węgla aktywnego.

W celu podtrzymania krążenia i wymiany oddechowej konieczne jest leczenie na oddziale intensywnej terapii; gorączka może wymagać zastosowania zewnętrznych metod schładzania ciała.

Nie ustalono skuteczności dializy otrzewnowej i hemodializy pozaustrojowej w leczeniu przedawkowania metylofenidatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki działające ośrodkowo; kod ATC: N06BA04

Mechanizm działania
Metylofenidatu chlorowodorek jest substancją łagodnie stymulującą ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania leczniczego w zespole nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) nie jest znany. Uważa się, że metylofenidat hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy przez neuron presynaptyczny oraz zwiększa uwalnianie tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Metylofenidat jest racemiczną mieszaniną składającą się z izomerów lewo- (L) i prawoskrętnych (D). Izomer prawoskrętny jest bardziej aktywny farmakologicznie niż izomer lewoskrętny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci
W kluczowych badaniach klinicznych, metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oceniono u 321 dzieci, których stan kliniczny był wcześniej ustabilizowany metylofenidatem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu oraz u 95 dzieci, które nie były wcześniej leczone metylofenidatem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Dorośli
Wykazano krótkoterminową skuteczność metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek od 18 do 72 mg/dobę. W pięciu kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą badaniach klinicznych, trwających od 5 do 13 tygodni, zbadano 1523 dorosłe osoby z ADHD w wieku od 18 do 65 lat. Metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był oceniany w 2 badaniach z zastosowaniem stałej dawki i 3 badaniach z zastosowaniem zmiennej dawki, z wykorzystaniem instrumentów opartych na DSM-IV do oceny nasilenia objawów ADHD u osób dorosłych. W dwóch badaniach z zastosowaniem stałej dawki, Skala Oceny ADHD Connera u Dorosłych (ang. *Conner's Adult ADHD Rating Scales*, CAARS) wykazała, że całkowita punktacja objawów ADHD zmniejszyła się, wskazując na złagodzenie nasilenia objawów ADHD, od wartości wyjściowej do punktu końcowego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. W jednym badaniu z zastosowaniem stałej dawki, wszystkie zakresy dawek metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wykazały klinicznie istotnie większą kontrolę objawów ($p<0,05$ dla wszystkich zakresów dawek), w porównaniu z placebo, mierzoną zmniejszeniem całkowitej punktacji w skali CAARS. W drugim badaniu z ustaloną dawką, dawka 72 mg/dobę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u osób dorosłych z ADHD, ale nie 54 mg/dobę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, okazała się statystycznie istotnie lepsza w porównaniu z placebo, w zmniejszeniu całkowitej punktacji w skali CAARS objawów ADHD od punktu wyjściowego do punktu końcowego, ocenianego w podwójnie ślepej próbie ($p=0,0024$).

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

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

Dorośli pacjenci leczeni metylofenidatem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w czterech długoterminowych otwartych badaniach klinicznych, trwających od 6 do 12 miesięcy, uzyskali poprawę we wszystkich ocenianych punktach końcowych w zakresie skuteczności, co świadczy o jego stabilnym działaniu w czasie, w zakresie zmniejszania objawów ADHD. W jednym otwartym badaniu w środowisku lokalnym, leczenie metylofenidatem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy, przyniosło poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie średniej całkowitej oceny skuteczności zarówno przez pacjenta, jak i przez prowadzącego badanie. W drugim badaniu, w którym osoby dorosłe z ADHD otrzymywały metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 1 roku w średniej dawce końcowej 67,4 mg/dobę, wykazano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitej punktacji AISRS ze średnią zmianą na wizycie końcowej wynoszącą -18,7. W trzecim badaniu długoterminowym, trwającym 48 tygodni, u osób dorosłych z ADHD otrzymujących metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w średniej dawce końcowej 46,6 mg/dobę, wykazano

zmianę w punkcie końcowym w stosunku do wartości wyjściowej w średniej łącznej punktacji objawów ADHD wg DSM-IV w skali CAARS o -17,2. W czwartym badaniu, metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był oceniany w 52-tygodniowym badaniu otwartym z udziałem osób, które wcześniej ukończyły krótkoterminowe badanie kontrolowane placebo i krótkoterminowe otwarte badanie przedłużone. Dorośli z ADHD otrzymywali metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w średniej dawce końcowej 53,8 mg/dobę i wykazywali stabilne zmniejszenie objawów ADHD w czasie. Ocena CAARS dokonana przez badacza poprawiła się podczas fazy otwartej badania i była mniejsza w punkcie końcowym (średnie zmniejszenie o 1,9 w stosunku do wartości wyjściowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Metylofenidat jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobom dorosłym, otoczka produktu leczniczego ulega rozpuszczeniu zapewniając początkowe maksymalne stężenie metylofenidatu przez około 1 do 2 godzin. Metylofenidat zawarty w dwóch wewnętrznych warstwach produktu leczniczego jest stopniowo uwalniany przez następne kilka godzin. Maksymalne stężenia w osoczu krwi są osiągane po około 6 do 8 godzinach od podania produktu, po czym stężenie metylofenidatu w osoczu krwi stopniowo zmniejsza się. Metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowany raz na dobę, minimalizuje wahania między maksymalnym i minimalnym stężeniem leku w osoczu, występujące podczas stosowania metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu przyjmowanego trzy razy na dobę. Stopień wchłaniania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanego raz na dobę i podawanego w postaci produktów konwencjonalnych o natychmiastowym uwalnianiu jest porównywalny.

Po przyjęciu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 18 mg raz na dobę u 36 osób dorosłych, średnie wartości parametrów farmakokinetycznych wynosiły: C_{max} 3,7 ± 1,0 (ng/ml), t_{max} 6,8 ± 1,8 godziny, AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ngxh/ml) oraz $t_{1/2}$ 3,5 ± 0,4 godziny.

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych podawanych raz na dobę, co wskazuje na brak znaczącej kumulacji metylofenidatu. Wartości AUC i $t_{1/2}$ po wielokrotnym podaniu dawek raz na dobę były podobne do tych uzyskanych po pierwszym podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 18 mg.

U osób dorosłych po podaniu pojedynczych dawek od 18 do 72 mg metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, C_{max} i AUC_{inf} były proporcjonalne do dawki.

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

Metabolizm
U ludzi metylofenidat metabolizowany jest głównie poprzez deestryfikację do kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (PPA, około 50-krotnie większe stężenie od stężenia substancji niezmienionej), który nie ma lub ma niewielką aktywność farmakologiczną. Ocenia się, że u osób dorosłych metabolizm metylofenidatu podawanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę oceniany jako przemiana do PPA, jest zbliżony do metabolizmu metylofenidatu podawanego trzy razy na dobę. Metabolizm metylofenidatu po podaniu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pojedynczej dawki i po podaniu dawek wielokrotnych raz na dobę jest podobny.

Eliminacja
Po podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jego okres półtrwania w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi około 3,5 godziny. Po podaniu doustnym, około 90% dawki produktu 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 wykrywa się w moczu (mniej niż 1% dawki). Głównym metabolitem wydalanym z moczem jest kwas alfa-fenylopiperydynooctowy (60%-90%).

U ludzi, po podaniu doustnym metylofenidatu znakowanego radioizotopem, około 90% aktywności radiologicznej wykrywano w moczu. Głównym metabolitem był PPA, który stanowił około 80% podanej dawki.

Wpływ pokarmu
Nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych po podaniu metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po śniadaniu obfitującym w tłuszcze lub na czczo.

Szczególne grupy pacjentów

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

Rasa
U zdrowych dorosłych osób otrzymujących metylofenidat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wartości $AUC_{(o-inf)}$ skorygowane względem dawki były zgodne w różnych grupach etnicznych, jednak wielkości badanych populacji mogły być niewystarczające, aby wykryć różnice w farmakokinetyce w zależności od grupy etnicznej.

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

Niewydolność nerek
Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z niewydolnością nerek. U ludzi, po podaniu doustnym metylofenidatu znakowanego radioizotopem, był on intensywnie metabolizowany i około 80% radioaktywności wykrywane było w moczu w postaci kwasu alfa-fenylopiperydynooctowego (PPA). Niewydolność nerek ma prawdopodobnie niewielki wpływ na farmakokinetykę metylofenidatu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ nerki nie są istotną drogą jego wydalania.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość
W badaniach 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 większych od dawek stosowanych w praktyce klinicznej.

Ciąża – rozwój zarodkowy/płodowy
Uważa się, że metylofenidat nie ma działania teratogennego u szczurów i królików. Toksyczne działanie na płód (np. utrata całego miotu) i organizm ciężarnej samicy obserwowano u szczurów po dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Makrogol
Bursztynowy kwas
Magnezu stearynian
Sodu chlorek
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Otoczka
Celulozy octan
Makrogol

Otoczka bezbarwna
Hypromeloza
Makrogol
Fosforowy kwas (do ustalenia pH)

Otoczka kolorowa
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tabletka 18 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tabletki 18 mg, 27 mg i 54 mg)
Żelaza tlenek czarny (E 172) (tabletka 27 mg)
Indygokarmin (E 132) (tabletka 45 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest dostępny w plastikowych butelkach z HDPE z wieczkiem z polipropylenu i HDPE zabezpieczającym przed dostępem dzieci, oraz dwoma pojemnikami z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Całość w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (2 x 30) lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (3 x 30).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27342 - Atenza, 18 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 27343 - Atenza, 27 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 27344 - Atenza, 36 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 28248 - Atenza, 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr 27345 - Atenza, 54 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Atenza, 18 mg, 27 mg, 36 mg i 54 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.09.2022 r.

Atenza, 45 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2026