

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medikinet MR 5 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Medikinet MR 10 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Medikinet MR 20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Medikinet MR 30 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Medikinet MR 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Medikinet MR 5 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 5 mg metilfenidatijevega klorida, kar ustreza 4,35 mg metilfenidata.

Pomožne snovi: Ena kapsula vsebuje 63,57-72,71 mg saharoze.

Medikinet MR 10 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 10 mg metilfenidatijevega klorida, kar ustreza 8,65 mg metilfenidata.

Pomožne snovi: Ena kapsula vsebuje 127,14-145,42 mg saharoze.

Medikinet MR 20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 20 mg metilfenidatijevega klorida, kar ustreza 17,30 mg metilfenidata.

Pomožne snovi: Ena kapsula vsebuje 114,65-131,13 mg saharoze.

Medikinet MR 30 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 30 mg metilfenidatijevega klorida, kar ustreza 25,95 mg metilfenidata.

Pomožne snovi: Ena kapsula vsebuje 69,90-79,61 mg saharoze.

Medikinet MR 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 40 mg metilfenidatijevega klorida, kar ustreza 34,60 mg metilfenidata.

Pomožne snovi: Ena kapsula vsebuje 92,80-106,14 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Medikinet MR 5 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Bele, prosojne trde kapsule, ki vsebujejo bele in modre pelete.

Medikinet MR 10 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Trde kapsule s prosojnim pokrovčkom slezenaste barve in belim prosojnim telesom, ki vsebujejo bele in modre pelete.

Medikinet MR 20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Prosojne trde kapsule slezenaste barve, ki vsebujejo bele in modre pelete.

Medikinet MR 30 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Trde kapsule s temno vijoličnim prosojnim pokrovčkom in svetlo sivim prosojnim telesom, ki vsebujejo bele in modre pelete.

Medikinet MR 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Trde kapsule s temno vijoličnim prosojnim pokrovčkom in sivim prosojnim telesom, ki vsebujejo bele in modre pelete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)

Zdravilo Medikinet je indicirano kot del celovitega programa zdravljenja motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) pri otrocih, starih šest let ali več, kadar samo korektivni ukrepi ne zadostujejo. Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika specialista na področju zdravljenja vedenjskih motenj pri otrocih.

Diagnozo je treba postaviti skladno s kriteriji DSM-IV ali po smernicah iz ICD-10 in mora temeljiti na popolni anamnezi in pregledu bolnika. Diagnoze ne smemo postaviti le na osnovi enega ali nekaj simptomov.

Specifična etiologija tega sindroma ni znana in enotne diagnostične preiskave zanj ni. Za pravilno diagnozo je potrebna uporaba medicinskih in posebnih psiholoških, izobraževalnih in socialnih sredstev.

Celovit program zdravljenja običajno vključuje psihološke, izobraževalne in socialne ukrepe kakor tudi farmakoterapijo. Cilj zdravljenja je stabilizirati otroke z vedenjskim sindromom, za katerega so značilni različni simptomi, na primer kronično pojavljanje kratkotrajnega obsega pozornosti, hitre odvrnitve pozornosti, čustvena labilnost, impulzivnost, zmerna do huda hiperaktivnost, blagi nevrološki znaki in nenormalni izvid EEG v pretekli anamnezi. Sposobnost učenja je lahko zmanjšana ali ne.

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano pri vseh otrocih z ADHD in odločitev za uporabo zdravila mora biti osnovana na zelo temeljiti oceni jakosti in kroničnosti otrokovih simptomov glede na njegovo starost.

Nujen je ustrezen pristop k izobraževanju, pogosto je potrebno tudi psihosocialno ukrepanje. Če se korektivni ukrepi izkažejo za nezadostne, mora odločitev o predpisovanju stimulantov temeljiti na celoviti oceni jakosti otrokovih simptomov. Odločitev o uporabi metilfenidata naj vedno poteka na ta način, v skladu z odobreno indikacijo in smernicami za predpisovanje zdravila oz. diagnostičnimi smernicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika specialista s področja zdravljenja vedenjskih motenj pri otrocih in/ali mladostnikih.

Presejalno testiranje pred zdravljenjem:

Preden predpišete to zdravilo, opravite osnovni pregled bolnikovega srčnožilnega sistema, vključno s krvnim tlakom in srčno frekvenco. Celovita anamneza naj dokumentira podatke o drugih zdravilih, ki jih bolnik sočasno jemlje, drugih sedanjih in preteklih boleznih in psihiatričnih motnjah ali simptomih ter družinski anamnezi nenadnih srčnih/nepričakovanih smrti in diagram rasti z natančnimi vrednostmi telesne višine in mase pred začetkom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Neprekinjeno spremljanje bolnikov:

Ves čas je treba spremljati bolnikovo rast, psihiatrični status in stanje srčnožilnega sistema (glejte tudi

poglavje 4.4).

- Krvni tlak in frekvenco pulza zabeležite v kartoteko ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato najmanj vsakih 6 mesecev.
- Najmanj vsakih 6 mesecev je treba beležiti tudi bolnikovo telesno višino, maso in apetit, ter zrisati diagram rasti.
- Ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih 6 mesecev in ob vsakem bolnikovem obisku je treba preveriti, ali je prišlo do novega pojava oziroma do poslabšanja obstoječe psihiatrične motnje.

Pri bolnikih je treba spremljati tudi verjetnost ne-jemanja, napačne uporabe ali zlorabe metilfenidata.

Prilagajanje odmerka

Na začetku zdravljenja z metilfenidatom je treba skrbno prilagoditi odmerek. Priporočljivi začetni odmerek znaša 5 mg enkrat ali dvakrat na dan (npr. pri zajtrku in kosilu). Dnevni odmerek se po potrebi tedensko lahko zvišuje v korakih po 5-10 mg glede na bolnikovo prenašanje zdravila in opaženo stopnjo učinkovitosti.

Uporabiti je treba odmerni shemo, pri kateri je dosežen zadovoljiv nadzor simptomov pri najnižjem skupnem dnevnem odmerku.

Da bi zagotovili zadostno podaljšano delovanje in se izognili visokim koncentracijam v plazmi, se zdravilo Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem jemlje zjutraj med zajtrkom ali po njem. Metilfenidatijev klorid iz zdravila Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem se ob jemanju na prazen želodec veliko hitreje absorbira. V tem primeru sproščanje morda ne bo ustrezno prirejeno. Zaradi tega naj se zdravila Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem ne jemlje brez hrane.

Zdravilo Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem sestoji iz komponente, ki se sprosti takoj (50 % odmerka) in iz komponente s prirejenim sproščanjem (50 % odmerka). Tako zdravilo Medikinet MR 10 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem daje 5 mg odmerek, ki se sprosti takoj, in 5 mg metilfenidatijskega klorida z zadržanim sproščanjem. Del odmerka z zadržanim sproščanjem je zasnovan tako, da ohrani odgovor na zdravljenje tekom popoldneva brez potrebe po opoldanskem odmerku. Zasnovan je tako, da omogoča terapevtske koncentracije v plazmi v trajanju približno 8 ur, kar bolj ustreza trajanju šolske obveznosti kot pa trajanju celega dne (glejte poglavje 5.2). Na primer: Medikinet MR 20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem so namenjene nadomestitvi 10 mg odmerka metilfenidatijskega klorida s takojšnjim sproščanjem pri zajtrku in 10 mg odmerka metilfenidatijskega klorida s takojšnjim sproščanjem pri kosilu.

Bolniki, ki trenutno uporabljajo metilfenidatijev klorid: bolniki, ki se zdravijo s formulacijo metilfenidatijskega klorida s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na zdravilo Medikinet MR v miligramskem ekvivalentu dnevnega odmerka.

Če naj bi zdravilo zamenjalo druge formulacije metilfenidata je treba upoštevati, da se mora zdravilo Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem jemati skupaj s hrano. Potrebno se je izogibati pogojem, ki bi vodili v zvišanje želodčnega pH.

Zdravilo Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem se zjutraj ne sme jemati prepozno, ker lahko povzroči motnje spanja.

Toda če učinek zdravila zvečer popusti prezgodaj, se moteno vedenje lahko ponovi.

Nizek odmerek v obliki tablete s takojšnjim sproščanjem pozneje tekom dneva lahko pomaga rešiti to težavo. V takšnem primeru je treba upoštevati, da je ustrezen nadzor nad simptomi morda mogoče zagotoviti z odmerni shemo s tableto s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan.

Upoštevati je treba dejstva, ki govorijo za ali proti majhnemu večernemu odmerku metilfenidata v obliki s takojšnjim sproščanjem z ozirom na motnje uspanja.

Zdravljenje z zdravilom Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem se ne sme nadaljevati,

če je zvečer potreben dodaten pozen odmerek metilfenidata v obliki s takojšnjim sproščanjem, razen v primeru, ko vemo, da je bil enak dodatni odmerek potreben tudi pri konvencionalnem zdravljenju z odmernostjo s takojšnjim sproščanjem ob ekvivalentnem jutranjem in opoldanskem odmerku. Uporabiti je treba odmernostjo, pri kateri je dosežen zadovoljiv nadzor simptomov pri najnižjem skupnem dnevnem odmerku.

Za odmerke, ki jih s to jakostjo zdravila ni mogoče/ni praktično doseči, so na voljo druge jakosti tega zdravila in druga zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino metilfenidat.

Največji dnevni odmerek metilfenidata je 60 mg.

Zdravilo Medikinet MR trde kapsule s prirejenim sproščanjem je treba jemati zjutraj med zajtrkom ali po njem.

Kapsule lahko s pomočjo tekočine bolniki pogoltnejo cele, mogoče pa jih je tudi odpreti in vsebino kapsule zmešati z majhno količino (jedilno žlico) jabolčne kaše ali jogurta in takoj zaužiti – shranjevanje tako pripravljene zdravila za poznejšo uporabo ni dovoljeno. Po zaužitju vsebine kapsule z jabolčno kašo ali jogurtom naj bolnik popije nekaj tekočine. Tudi v tem primeru je ob zdravlju seveda potrebno zaužiti hrano. Kapsul in vsebine kapsul ni dovoljeno drobiti ali žvečiti.

Dolgotrajna uporaba (več kot 12 mesecev) pri otrocih in mladostnikih

Varnosti in učinkovitosti dolgotrajne uporabe metilfenidata v nadzorovanih preskušanjih niso sistematično ovrednotili. Zdravljenje z metilfenidatom ne sme biti pretirano dolgo in tudi ni potrebe, da bi bilo. Običajno zdravilo ukinemo v času pubertete ali po njej. Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajnejšo uporabo metilfenidata (več kot 12 mesecev) pri otroku ali mladostniku z ADHD, mora redno vrednotiti dolgoročno korist zdravila za posameznega bolnika, s poskusnimi obdobji brez jemanja zdravila, da bi lahko ocenil vedenje bolnika brez farmakoterapije. Priporoča se prekinitve zdravljenja z metilfenidatom z namenom ovrednotenja otrokovega stanja najmanj enkrat na leto (najbolje med šolskimi počitnicami). Izboljšanje se lahko ohrani tudi po začasni ali popolni ukinitvi zdravila.

Zmanjšanje odmerka in ukinitve zdravila

Če se v času enega meseca po ustrezni prilagoditvi odmerka simptomi ne izboljšajo, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti. Če se pojavi paradokсно poslabšanje simptomov ali nastopijo drugi resni neželeni učinki, je treba odmerek zdravila zmanjšati ali prekiniti zdravljenje.

Odrasli

Metilfenidat nima dovoljenja za uporabo pri odraslih z ADHD. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

Starostniki

Metilfenidat ne sme uporabljati pri starostnikih. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

Otroci, mlajši od 6 let

Metilfenidat ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost za metilfenidat ali katerokoli pomožno snov,
- glavkom,
- feokromocitom
- zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO) ali še

najmanj 14 dni po njihovi ukinitvi zaradi tveganja za nastanek hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.5),

- hipertiroza ali tirotoksikoza
- diagnoza ali anamneza hude depresije, nervozne anoreksije/motenj prehranjevanja, samomorilnih nagnjenj, psihotičnih simptomov, hudih razpoloženskih motenj, manije, shizofrenije, psihopatske/mejne osebnostne motnje,
- diagnoza ali anamneza hude in epizodne bipolarne (afektivne) motnje (tipa I), ki ni dobro nadzorovana,
- obstoječe srčnožilne bolezni vključno s hudo hipertenzijo, srčnim popuščanjem, arterijsko okluzivno boleznijo, angino pektoris, hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako, kardiomiopatijami, miokardnim infarktom, potencialno življenjsko nevarnimi aritmijami in motnjami v delovanju ionskih kanalčkov,
- obstoječe cerebrovaskularne motnje, možganska anevrizma, žilne bolezni, vključno z vaskulitisom ali kapjo,
- anamneza podaljšanih stanj pomanjkanja želodčne kisline s pH vrednostjo nad 5,5 ob zdravljenju z zaviralci H₂-receptorjev ali z antacidi

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano pri vseh otrocih z ADHD in odločitev za uporabo zdravila mora biti osnovana na temeljiti oceni jakosti in trajanja otrokovih simptomov glede na njegovo starost.

Dolgotrajna uporaba zdravila (več kot 12 mesecev) pri otrocih in mladostnikih

Varnosti in učinkovitosti dolgotrajne uporabe metilfenidata v nadzorovanih preskušanjih niso sistematično ovrednotili. Zdravljenje z metilfenidatom ne sme biti pretirano dolgo in tudi ni potrebe, da bi bilo. Zdravljenje z metilfenidatom običajno ukinemo v času pubertete ali po njej. Bolnike na dolgotrajni terapiji (t.j. več kot 12 mesecev) je treba skrbno in neprekinjeno spremljati v skladu s priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4, da preverimo stanje njihovega srčnožilnega sistema, rasti, apetita ter ugotovimo morebiten pojav nove, ali poslabšanje obstoječe psihiatrične motnje. Psihiatrične motnje, na katere je treba biti pozoren, so navedene spodaj in vključujejo (vendar niso omejene le na) motorične ali govorne tike, nasilno ali sovražno vedenje, vznemirjenost, tesnobo, depresijo, psihozo, manijo, privide, razdražljivost, pomanjkanje spontanosti, umik vase in pretirano perseveracijo.

Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajno zdravljenje (več kot 12 mesecev) z metilfenidatom pri otroku ali mladostniku z ADHD, mora redno s poskusnimi obdobji, ko bolnik ne jemlje zdravila, ocenjevati korist dolgotrajne uporabe zdravila za posameznega bolnika, da oceni stanje bolnika, kadar ne prejema farmakoterapije. Priporočljivo je, da zdravnik vsaj enkrat na leto zdravljenje z metilfenidatom prekine (najbolje med šolskimi počitnicami), da lahko oceni otrokovo stanje. Izboljšanje se lahko ohrani tudi po začasni ali popolni ukinitvi zdravila.

Uporaba pri odraslih

Metilfenidat nima dovoljenja za zdravljenje odraslih z ADHD. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

Uporaba pri starostnikih

Metilfenidat ase ne sme uporabljati pri starostnikih. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let

Metilfenidata ne smete uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

Stanje srčnožilnega sistema

Pri bolnikih, pri katerih razmišljate o zdravljenju s psihostimulanti, morate pridobiti skrbno anamnezo

(vključno s podatki o nenadni srčni ali nepojasneni smrti ali pojavu maligne aritmije v družinski anamnezi) ter pri njih opraviti klinični pregled za oceno morebitnega obstoja srčne bolezni z nadaljnjimi specialističnimi preiskavami srca, če začetni izvidi nakazujejo tovrstno bolezen. Če se med zdravljenjem z metilfenidatom pojavijo simptomi, kot so palpitacije, bolečine v prsih ob naporu, nepojasnjena sinkopa, dispneja ali kakšni drugi simptomi, ki kažejo na srčno bolezen, je treba takoj opraviti specialistični pregled srca.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj z metilfenidatom pri otrocih in mladostnikih z ADHD je pokazala, da se pri bolnikih, ki uporabljajo metilfenidat, sistolični ali diastolični krvni tlak pogosto spremeni za več kot 10 mmHg v primerjavi s kontrolno skupino. Kratkotrajne in dolgotrajne klinične posledice teh srčnožilnih učinkov pri otrocih in mladostnikih niso znane, vendar možnosti kliničnih zapletov zaradi učinkov, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, ni mogoče izključiti. Pri bolnikih z osnovno boleznijo, ki se lahko poslabša zaradi povečanja krvnega tlaka ali srčne frekvenca, je potrebna previdnost. Stanja, pri katerih je zdravljenje z metilfenidatom kontraindicirano, so navedena v poglavju 4.3.

Stanje srčnožilnega sistema pri bolniku je treba skrbno spremljati. Krvni tlak in srčno frekvenco je treba zabeležiti v kartoteko ob vsaki prilagoditvi odmerka ter nato najmanj vsakih 6 mesecev.

Uporaba metilfenidata je pri bolnikih z določenimi srčnožilnimi motnjami kontraindicirana, razen če je bilo pridobljeno mnenje pediatra - kardiologa (glejte poglavje 4.3).

Nenadna smrt in obstoječe strukturne anomalije srca ali druge resne srčne motnje

V povezavi z jemanjem stimulantov osrednjega živčevja so že pri uporabi običajnih odmerkov poročali o nenadni smrti pri otrocih. Nekateri izmed teh otrok so imeli strukturne anomalije srca ali druge resne srčne težave. Kljub temu, da nekatere resne srčne težave lahko pomenijo povečano tveganje za nenadno smrt, uporaba stimulantov ni priporočljiva pri otrocih ali mladostnikih z znanimi strukturnimi anomalijami srca, kardiomiopatijo, resnimi motnjami srčnega ritma ali drugimi resnimi srčnimi težavami, zaradi katerih so ti otroci lahko bolj občutljivi za simpatikomimetične učinke stimulantov.

Napačna uporaba in srčnožilni dogodki

Napačna uporaba stimulantov osrednjega živčevja je lahko povezana z nenadno smrtjo in drugimi resnimi srčnožilnimi neželenimi dogodki.

Možganskožilne bolezni

Cerebrovaskularna stanja, pri katerih je uporaba metilfenidata kontraindicirana, so navedena v poglavju 4.3. Po uvedbi zdravljenja z metilfenidatom je treba pri bolnikih, ki imajo dodatne dejavnike tveganja (srčnožilne bolezni v anamnezi ali sočasno jemanje drugih zdravil, ki zvišajo krvni tlak), pri vsakem obisku oceniti morebitne nevrološke znake ali simptome.

Vaskulitis možganskega žilja je zelo redka idiosinkratična reakcija na izpostavljenost metilfenidatu. Ni dovolj podatkov, da bi lahko določili bolnike, ki imajo zvišano tveganje. Šele začetni pojav simptomov je prvi znak obstoječih kliničnih težav. Le zgodnja diagnoza na podlagi močnega suma lahko omogoči takojšnjo ukinitvev metilfenidata in zgodnje zdravljenje. Zato morate na to diagnozo pomisliti pri vsakem bolniku, pri katerem se med zdravljenjem z metilfenidatom pojavijo novi nevrološki simptomi, ki bi lahko kazali na možgansko ishemijo. Med te simptome sodijo hudi glavoboli, občutek odrevenelosti, šibkost, paraliza in motnje koordinacije, vida, govora, jezika ali spomina.

Zdravljenje z metilfenidatom ni kontraindicirano pri bolnikih s hemiplegično cerebralno paralizo.

Psihiatrične motnje

Bolniki z ADHD imajo pogosto sočasno tudi druge psihiatrične motnje, kar je treba upoštevati pri predpisovanju stimulantov. V primeru pojavljanja psihiatričnih simptomov ali poslabšanja obstoječih psihiatričnih motenj smete zdravljenje z metilfenidatom nadaljevati le, če njegove koristi odtehtajo

potencialno tveganje za bolnika.

Pojav oziroma poslabšanje obstoječe psihiatrične motnje je treba preveriti ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih šest mesecev in ob vsakem obisku. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje z metilfenidatom.

Poslabšanje obstoječih psihotičnih ali maničnih simptomov

Pri psihotičnih bolnikih lahko uporaba metilfenidata poslabša simptome vedenjskih motenj in motenj mišljenja.

Pojav novih psihotičnih ali maničnih simptomov

Pri otrocih in mladostnikih brez psihotičnih bolezní ali manije v pretekli anamnezi lahko metilfenidat že pri običajnih odmerkih povzroči pojav psihotičnih simptomov (npr. vizualnih, tipnih ali slušnih halucinacij ali blodenj) oziroma manije, ki zahtevajo nujno zdravljenje. Če se pri bolniku pojavijo manični ali psihotični simptomi, je treba upoštevati možnost vzročne povezanosti njihovega pojava z jemanjem metilfenidata in po potrebi prekiniti zdravljenje.

Nasilno ali sovražno vedenje

Zdravljenje s psihostimulanti lahko povzroči pojav ali poslabšanje agresivnega vedenja ali sovražnosti. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja agresivnega vedenja ali sovražnosti je treba bolnike, ki se zdravijo z metilfenidatom skrbno spremljati v začetku zdravljenja, ob vsakem prilagajanju odmerka in nato najmanj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku. Pri bolnikih s spremembami vedenja naj zdravnik oceni potrebo po prilagoditvi sheme zdravljenja upoštevajoč, da je lahko ustrezno tako nižanje kot tudi višanje odmerka. V poštev pride tudi prekinitev zdravljenja.

Samomorilne težnje

Bolnike, pri katerih se začnejo pojavljati samomorilne misli ali vedenje med zdravljenjem ADHD, mora nemudoma pregledati zdravnik in oceniti njihovo stanje. Pri tem mora upoštevati možnost, da je prišlo do poslabšanja osnovne psihiatrične motnje in morebitno vzročno povezanost tega pojava z jemanjem metilfenidata. Morda bo potrebno zdravljenje osnovne psihiatrične motnje. Treba je tudi pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z metilfenidatom.

Tiki

Uporaba metilfenidata je povezana z nastankom ali poslabšanjem motoričnih in verbalnih tikov. Poročali so tudi o poslabšanju Tuorettovega sindroma. Oceniti je treba bolnikovo družinsko anamnezo. Pred uporabo metilfenidata je treba otroke tudi klinično ovrednotiti kar zadeva tike ali Tuoretov sindrom. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja tikov je treba bolnike med zdravljenjem z metilfenidatom redno spremljati. Bolnike morate spremljati ob vsaki prilagoditvi odmerka, in nato najmanj vsakih 6 mesecev ali ob vsakem obisku.

Tesnoba, razburjenost, napetost

Uporaba metilfenidata je povezana s poslabšanjem obstoječe tesnobe, razburjenosti ali napetosti. Klinična ocena tesnobe, razburjenosti ali napetosti je potrebna pred zdravljenjem z metilfenidatom. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja teh simptomov je treba bolnike redno spremljati med zdravljenjem, ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato najmanj vsakih 6 mesecev ali ob vsakem obisku.

Oblike bipolarné motnje

Zaradi možnosti pojava mešane ali manične epizode je pri zdravljenju ADHD z metilfenidatom pri bolnikih s sočasno bipolarno motnjo (vključno z nezdravljeno bipolarno motnjo tipa I ali drugimi oblikami bipolarné motnje) potrebna posebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z metilfenidatom morate bolnike s sočasnimi depresivnimi simptomi ustrezno pregledati, da boste ugotovili, ali obstaja pri njih tveganje za bipolarno motnjo. Presejalni pregledi naj vključujejo podrobno psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomora, bipolarné motnje in depresije. Natančno spremljanje je pri teh bolnikih zelo pomembno (glejte poglavje Psihiatrične motnje in poglavje 4.2). Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja teh simptomov je treba bolnike spremljati ob vsaki prilagoditvi

odmerka, nato najmanj vsakih 6 mesecev in ob vsakem obisku.

Rast

Pri dolgotrajni uporabi metilfenidata pri otrocih so poročali o zmernem zmanjšanju pridobivanja telesne mase in zastoju rasti.

Učinki metilfenidata na končno telesno višino in maso še niso znani in jih trenutno preučujejo.

Med zdravljenjem z metilfenidatom je treba spremljati bolnikovo rast. Telesno višino, telesno maso in apetit je treba beležiti najmanj vsakih 6 mesecev ter ob tem zapisovati diagram rasti. Pri bolnikih, ki ne rastejo in ne pridobivajo telesne višine ali mase v skladu s pričakovanji, bo morda potrebna prekinitvev zdravljenja.

Epileptični napadi

Metilfenidat je treba pri bolnikih z epilepsijo uporabljati previdno. Metilfenidat lahko zniža prag za nastanek konvulzij pri bolnikih, ki imajo epileptične napade v anamnezi, pri tistih z motnjami EEG brez epileptičnih napadov, in redko tudi pri tistih, ki v anamnezi nimajo konvulzij ali motenj v EEG. Če se poveča pogostnost epileptičnih napadov ali se pojavijo novi napadi, je treba metilfenidat ukiniti.

Zloraba, napačna uporaba in ne-jemanje zdravila

Zaradi možnosti ne-jemanja zdravila, napačne uporabe ali zlorabe metilfenidata je treba bolnike skrbno spremljati.

Zaradi možnosti zlorabe, napačne uporabe in ne-jemanja zdravila je treba pri bolnikih z znano odvisnostjo od alkohola ali drog metilfenidat uporabljati previdno.

Kronična zloraba metilfenidata lahko vodi do razvoja izrazite tolerance in psihološke odvisnosti z različnimi stopnjami nenormalnega vedenja. Lahko pride celo do očitnih psihotičnih epizod, še posebej pri parenteralni zlorabi zdravila.

Pri odločanju o načinu zdravljenja ADHD je treba upoštevati starost bolnika, prisotnost dejavnikov tveganja za zlorabo zdravil (na primer sočasno nasprotno in ključno vedenje ali vedenjske motnje in bipolarna motnja) ter preteklo ali sočasno zlorabo drog. Posebna previdnost je potrebna pri čustveno neuravnovešenih bolnikih, kot so bolniki z zgodovino zlorabe drog ali odvisnostjo od alkohola, ker si ti bolniki lahko samovoljno povečajo odmerek zdravila.

Pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za zlorabo drog metilfenidat in drugi stimulantni niso primerni in boste morali uporabiti zdravljenje brez stimulantov.

Ukinitvev zdravila

Med ukinjanjem zdravila je potreben skrben nadzor bolnika, ker lahko razkrije obstoječo depresijo ali kronično prekomerno aktivnost. Pri nekaterih bolnikih bo morda potrebno dolgotrajno spremljanje.

Med ukinjanjem zdravila zaradi njegove zlorabe je potreben skrben nadzor, ker lahko nastopi huda depresija.

Utrujenost

Metilfenidata ne smete uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje normalnih stanj utrujenosti.

Pomožne snovi: neprenašanje saharoze

To zdravilo vsebuje saharozo: Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Izbira farmacevtske oblike metilfenidata

Glede na želeno trajanje učinka se mora zdravnik pri vsakem posameznem bolniku odločiti, kakšno farmacevtsko obliko zdravila z metilfenidatom bo predpisal.

Presejalni testi za zdravila

Zdravilo vsebuje metilfenidat, ki lahko povzroči lažno pozitiven izvid laboratorijskih preiskav na amfetamine, še posebej pri imunskem presejalnem testu.

Ledvična ali jetrna insuficienca

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco ni izkušenj z uporabo metilfenidata.

Hematološki učinki

Varnost dolgotrajnega zdravljenja z metilfenidatom ni popolnoma pojasnjena. V primeru levkopenije, trombocitopenije, anemije ali drugih sprememb, vključno z resnimi ledvičnimi in jetrnimi motnjami, je treba pretehtati možnost ukinitve zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Vpliv metilfenidata na plazemske koncentracije drugih sočasno prejetih zdravil ni znan, zato je priporočljiva previdnost pri njegovem kombiniranju z drugimi zdravili, še posebej tistimi z majhno terapevtsko širino.

Obseg presnove metilfenidata s citokromom P450 ni klinično pomemben. Zato ni pričakovati, da bi imeli induktorji ali zaviralci citokroma P450 pomemben vpliv na farmakokinetiko metilfenidata. Tudi d- in l- enantiomer metilfenidata ne zavirata citokroma P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A v pomembnem obsegu.

Obstajajo poročila, ki kažejo, da metilfenidat lahko zavira presnovo kumarinskih antikoagulantov, antikonvulzivov (npr. fenobarbiton, fenitoin, primodon) in nekaterih antidepresivov (triciklični antidepresivi in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina). Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja z metilfenidatom bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravil, ki jih bolnik že jemlje, in določitev plazemskih koncentracij zdravila (določitev časa koagulacije pri kumarinu).

Farmakodinamične interakcije

Antihipertenzivi

Metilfenidat lahko zmanjša učinkovitost zdravil za zdravljenje hipertenzije.

Uporaba metilfenidata z zdravili, ki zvišajo krvni tlak

Pri bolnikih, ki se zdravijo z metilfenidatom in katerikoli zdravilom, ki lahko tudi zviša krvni tlak, je potrebna previdnost (glejte tudi poglavja o srčnožilnih in možganskožilnih boleznih v poglavju 4.4).

Zaradi nevarnosti nastanka hipertenzivne krize je metilfenidat kontraindiciran pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z neselektivnimi, ireverzibilnimi zaviralci MAO oziroma so se z njimi zdravili v preteklih dveh tednih (glejte poglavje 4.3).

Uporaba skupaj z alkoholom

Alkohol lahko poslabša neželene učinke psihoaktivnih zdravil in tudi metilfenidata na osrednje živčevje, zato je priporočljivo, da bolniki med zdravljenjem ne uživajo alkohola.

Uporaba s halogeniranimi anestetiki

Med kirurškim posegom lahko pride do nenadnega zvišanja krvnega tlaka. Če je načrtovan kirurški poseg, naj bolnik na dan posega ne vzame metilfenidata.

Uporaba s centralno delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 (npr. klonidin)

Pri sočasni uporabi metilfenidata s klonidinom so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno z nenadno smrtjo. Varnosti uporabe metilfenidata v kombinaciji s klonidinom ali drugimi centralno

delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 niso sistematsko ovrednotili.

Uporaba z dopaminergičnimi zdravili

Ob sočasni uporabi metilfenidata in dopaminergičnih učinkovin, vključno z antipsihotiki, je potrebna previdnost. Ker metilfenidat deluje predvsem tako, da poveča zunajcelično koncentracijo dopamina, je lahko njegova sočasna uporaba z neposrednimi in posrednimi agonisti dopamina (vključno z DOPA in tricikličnimi antidepresivi), ali z antagonisti dopamina, vključno z antipsihotiki, povezana s pojavom farmakodinamičnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je le malo podatkov o uporabi metilfenidata pri nosečnicah.

V spontanah poročilih so poročali o primerih neonatalne srčno-dihalne toksičnosti, natančneje, o tahikardiji in dihalni stiski pri plodu.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja le pri odmerkih, ki so toksični tudi za samico (glejte poglavje 5.3).

Uporaba metilfenidata med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če na osnovi klinične ocene odložitve zdravljenja predstavlja večje tveganje za nosečnost.

Dojenje

Metilfenidat so našli v mleku ženske, ki se je zdravila z njim.

Obstaja poročilo o dojenčku, pri katerem je v obdobju izpostavljenosti metilfenidatu, prišlo do nespecifičnega zmanjšanja telesne mase, vendar si je potem, ko je mati prekinila zdravljenje z metilfenidatom, opomogel in pridobil na masi. Tveganje za dojenčka ne moremo izključiti.

Ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater, se je treba odločiti, ali naj mati preneha dojiti ali prekine/preneha zdravljenje z metilfenidatom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Metilfenidat lahko povzroči omotico, zaspanost in motnje vida, vključno s težavami z akomodacijo očesa, dvojnimi in zamegljenim vidom. Lahko ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava teh učinkov in jim svetovati naj se izogibajo potencialno nevarnim aktivnostim, kot sta vožnja in upravljanje z motornimi vozili, če se ti učinki pojavijo.

4.8 Neželene učinki

Spodnja preglednica prikazuje vse neželene učinke (NUZ), ki so jih opazili med kliničnimi preskušnji, in spontana poročila iz obdobja po začetku trženja zdravila Medikinet, vključno s tistimi, o katerih so poročali ob uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo metilfenidatijev klorid. Če so bile pogostnosti NUZ pri zdravlilu Medikinet MR in drugih zdravilih z metilfenidatom različne, je bila uporabljena višja pogostnost.

Ocena pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: nazofaringitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo redki: anemija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitopenična purpura

pogostnost neznana: pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

občasni: preobčutljivostne reakcije, kot so angionevrotični edem, anafilaktične reakcije, otekanje ušesne školjke, bulozna stanja, ekfoliativna stanja, koprivnica, pruritus, izpuščaji in erupcije

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: anoreksija, zmanjšan apetit, zmerno zmanjšano pridobivanje telesne mase in višine med daljšo uporabo zdravila pri otrocih*

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: nespečnost, živčnost

pogosti: anoreksija, labilno čustvovanje, agresivnost*, vznemirjenost*, tesnoba*, depresija*, razdražljivost, nenormalno vedenje

občasni: psihotične motnje*, slušne, vidne in tipne halucinacije*, jeza, samomorilne misli*, spremenjeno razpoloženje, nihanje razpoloženja, nemir, jokavost, tiki*, poslabšanje tikov ali Touretteovega sindroma*, hipervigilnost, motnje spanja

redki: manija*, dezorientacija, motnje libida

zelo redki: poskus samomora (vključno z uspešnim samomorom*), prehodno depresivno razpoloženje*, nenormalno mišljenje, apatija, ponavljanje vedenjskih vzorcev, pretirana osredotočenost

neznana pogostnost: prividi*, motnje razmišljanja*, stanje zmedenosti, odvisnost.

Primere zlorabe in odvisnosti so pogosteje opisali pri farmacevtskih oblikah s takojšnjim sproščanjem.

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol

pogosti: omotica, diskinezija, psihomotorična hiperaktivnost, somnolenca

občasni: sedacija, tremor

zelo redki: konvulzije, horeoatetoidni gibi, reverzibilni ishemični nevrološki primanjkljaj
Nevroleptični maligni sindrom (NMS) (poročila so bila slabo dokumentirana in večinoma so bolniki prejeli tudi druga zdravila, zato vloga metilfenidata ni jasna)

pogostnost neznana: možgansko-žilne bolezni* (vključno z vaskulitisom, možganskimi krvavitvami, možgansko-žilnimi inzulti, možganskim arteritisom in zamašitvijo možganskega žilja), konvulzije grand mal*, migrena

Očesne bolezni

občasni: dvojni vid, zamegljen vid

redki: težave z akomodacijo vida, midriaza, motnje vida

Srčne bolezni*

pogosti: aritmija, tahikardija, palpitacije

občasni: bolečine v prsih

redki: angina pectoris

zelo redki: zastoj srca, miokardni infarkt

pogostnost neznana: supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole, ekstrasistole

Žilne bolezni*

pogosti: hipertenzija

zelo redki: možganski arteritis in/ali zamašitev možganskega žilja, periferna hladnost, Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: kašelj, bolečina v žrelu in grlu

občasni: dispneja

Bolezni prebavil

pogosti: bolečine v trebuhu, diareja, navzea, nelagodni občutek v želodcu in bruhanje: Ti učinki se običajno pojavijo na začetku zdravljenja in jih je mogoče ublažiti s sočasnim vnosom hrane. Suha usta.

občasni: zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: zvišanje vrednosti jetrnih encimov

zelo redki: nenormalno delovanje jeter, vključno z jetrno komo

Bolezni kože in podkožja

pogosti: alopecija, pruritus, izpuščaj, urtikarija

občasni: angionevrotični edem, bulozni izpuščaj, ekfoliativna stanja

redki: hiperhidroza, makulozni izpuščaj, eritem

zelo redki: multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, medikamentozni izpuščaj, ki se vedno pojavlja na istem mestu

Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva in bolezni kosti

pogosti: bolečine v sklepih

občasni: mialgija, trzanje mišic

zelo redki: mišični krči

Bolezni sečil

občasni: hematurija

Motnje reprodukcije in dojk

redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: povišana telesna temperatura, zastoj rasti med daljšo uporabo zdravila pri otrocih*

občasni: bolečine v prsih, splošna utrujenost

zelo redki: nenadna srčna smrt*

postnost neznana: nelagodni občutki v prsih, hiperpireksija

Preiskave

pogosti: spremembe krvnega tlaka in srčne frekvence (običajno povečanje)*, zmanjšanje telesne mase*

občasni: šum na srcu*, povečanje jetrnih encimov

zelo redki: zvišanje koncentracije alkalne fosfataze v krvi, zvišanje koncentracije bilirubina v krvi, zmanjšanje števila trombocitov, nenormalno število belih krvničk

* Glejte poglavje 4.4

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravljenju bolnika, ki je zaužil prevelik odmerek, je treba upoštevati zakasnelo sproščanje metilfenidata iz zdravila Medikinet MR.

Znaki in simptomi

Akutno preveliko odmerjanje zaradi prekomerne stimulacije osrednjega in simpatičnega živčnega sistema vodi do bruhanja, vznemirjenosti, tremorja, hiperrefleksije, trzanja mišic, konvulzij (ki jim lahko sledi koma), eforije, zmedenosti, halucinacij, delirija, potenja, pordelosti, glavobola, izrazito povišane telesne temperature, tahikardije, palpitacij, srčnih aritmij, hipertenzije, midriaze in suhih sluznic.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje zdravila Medikinet MR ni specifičnega antidota.

Zdravljenje sestoji iz ustreznih podpornih ukrepov.

Bolnika je treba zavarovati pred samopoškodovanjem in zunanjimi dražljaji, ki bi poslabšali že sicer prisotno prekomerno stimulacijo. Če znaki in simptomi niso prehudi in je bolnik pri zavesti, mu lahko izpraznimo želodec s sprožanjem bruhanja ali izpiranjem želodca. Pred izpiranjem želodca je treba obvladati bolnikovo vznemirjenost in epileptične napade, če so prisotni, in zavarovati dihalne poti. Med druge ukrepe za detoksifikacijo črevesja sodijo uporaba aktivnega oglja in odvajal. V primeru hude zastrupitve je treba bolniku pred izpiranjem želodca dati skrbno prilagojen odmerek benzodiazepina.

Za ohranjanje zadostne prekrvavitve in izmenjave plinov v dihalih mora biti na voljo intenzivna nega. Zaradi visoke telesne temperature bodo morda potrebni tudi postopki zunanjskega ohlajevanja bolnika.

Učinkovitost peritonealne dialize ali zunajtelesne hemodialize pri prevelikem odmerjanju

metilfenidata še ni bila ugotovljena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihostimulansi in učinkovine za ADHD in za obnavljanje celic CŽS, simpatikomimetiki s centralnim delovanjem.

Oznaka ATC: N06BA04

Mehanizem delovanja: Zdravilo Medikinet MR je blag vzpodbujevalec (stimulans) osrednjega živčnega sistema in bolj izrazito kot na motorične deluje na mentalne aktivnosti. Princip delovanja pri ljudeh ni popolnoma raziskan, vendar menijo, da so njegovi učinki posledica stimulacije možganske skorje in možne stimulacije retikularnega aktivacijskega sistema.

Mehanizem, po katerem zdravilo Medikinet MR izkazuje svoje delovanje na mentalne aktivnosti in obnašanje otrok ni popolnoma pojasnjen, prav tako ni jasnih dokazov ki bi pokazali, kako so ti učinki povezani s stanjem osrednjega živčnega sistema. Menijo, da blokira ponovni privzem noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone in poveča sproščanje teh monoaminov v zunajnevronske prostor. Zdravilo Medikinet MR je racemna mešanica, ki sestoji iz D- in L-treo enantiomer metilfenidata. Desnosučna enantiomera je bolj farmakološko aktivna od levosučne enatiomere.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Zdravilo Medikinet MR ima plazemski profil, ki kaže na dve fazi sproščanja zdravilne učinkovine z ostro začetno navpično krivuljo, podobno krivulji tablet metilfenidatijevega klorida a s takojšnjim sproščanjem, in drugi dvig krivulje približno tri ure pozneje, ki mu sledi postopno upadanje.

Ko odrasla oseba zjutraj po zajtrku zaužije zdravilo, se del zdravila s takojšnjim sproščanjem hitro raztopi, nastopi začetni vrh plazemske koncentracije. Po prehodu skozi želodec v tanko črevo se metilfenidatijev klorid sprosti tudi iz dela kapsule z zakasnelim sproščanjem. Sledi 3-4 urna plato faza, v kateri plazemske koncentracije ne padejo pod 75 % najvišje plazemske koncentracije. Količina metilfenidatijevega klorida, ki se absorbira ob enkratnem dnevnem odmerku, je primerljiva z običajnimi formulacijami s takojšnjim sproščanjem, ki se jemljejo dvakrat na dan.

Zdravilo Medikinet MR združuje prednosti hitrega nastopa delovanja in nastanka plato faze s podaljšanim delovanjem.

Po zaužitju dnevnega odmerka zdravila Medikinet MR 20 mg enkrat na dan po zajtrku so bili izmerjeni naslednji farmakokinetični parametri:

$C_{max} = 6,4 \text{ ng/ml}$, $t_{max} = 2,75 \text{ h}$, $AUC_{inf} = 48,9 \text{ ng h /ml}$ in $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) in najvišja plazemske koncentracija sta sorazmerni z odmerkom.

Vpliv hrane:

Zaužitje zdravila s hrano z visoko vsebnostjo maščobe zadrži njegovo absorpcijo (t_{max}) za približno 1,5 h. Glede biološke uporabnosti zdravila Medikinet MR ob zaužitju z običajnim ali visoko kaloričnim zajtrkom ni razlike. Plazemske krivulje z ozirom na hitrost in stopnjo absorpcije kažejo podobno izpostavitve zdravilu.

Zdravilo Medikinet MR je treba vzeti med zajtrkom ali po njem. Vpliv hrane ima svoj učinek in kaže na značilno in pomembno zakasnitev, kar utemeljuje priporočilo glede odmerjanja, da je treba zdravilo jemati s hrano. Jemanje zdravila brez hrane lahko pomeni tveganje za hitro (pre)visoko izpostavitve odmerku zdravila.

Odprtje kapsule in zaužitje vsebine:

C_{max} , t_{max} in AUC porazdeljene vsebine kapsule zdravila Medikinet MR so podobni (bioekvivalentni) parametrom nepoškodovane (cele) kapsule. Zdravilo Medikinet MR je torej mogoče zaužiti v obliki

cele (intaktne) kapsule, lahko pa se kapsula tudi odpre in vsebina brez žvečenja pogoltne takoj po tem, ko smo jo vmešali v jabolčno kašo ali podobno mehko hrano.

Starost:

Farmakokinetika zdravila Medikinet MR pri otrocih, mlajših od 6 let, ni bila preučevana.

Sistemska uporabnost:

Zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda sistemska uporabnost znaša približno 30 % (11-51 %) odmerka.

Porazdelitev:

V krvi se metilfenidat in njegovi metabolite porazdelijo v plazmi (57 %) in eritrocitih (43 %). Metilfenidat in njegovi presnovki se v nizkem odstotku vežejo na beljakovine plazme (10 - 33 %). Volumen porazdelitve po enkratnem intravenskem odmerku je 2,2 l/kg (2,65±1,1 l/kg za d-metilfenidat in 1,8 ± 0,9 l/kg za l-metilfenidat).

Izločanje:

Metilfenidat se iz plazme izloča s povprečnim razpolovnim časom 2 uri. Povprečni očistek po intravenski aplikaciji enkratnega odmerka je 0,565 l/h/kg (0,40± 0,12 l/h/kg za d-metilfenidat in 0,73±0,28 l/h/kg za l-metilfenidat). Po peroralnem vnosu se v obliki presnovkov v 48 do 96 urah 78-97 % odmerka izloči z urinom in 1 do 3 % z blatom. V urinu se pojavijo le majhne količine (< 1%) nespremenjenega metilfenidata. V roku 16 ur se velik delež intravenskega odmerka (89 %) v obliki ritalinske kisline izloči z urinom, verjetno ne glede na pH vrednost.

Kaže, da med farmakokinetiko metilfenidata pri otrocih s hiperkinetičnimi motnjami/ADHD in zdravimi odraslimi testnimi osebami ni razlike. Farmakokinetičnih lastnosti metilfenidata pri otrocih, mlajših od 6, let in pri starejših od 65 let niso raziskali.

Izločanje ritalinske kisline skozi ledvice je ob okvarjeni ledvični funkciji lahko zmanjšano.

Večina odmerka se z urinom izloči v obliki 2-fenil-2-piperidil očetne kisline (PPAA, 60-86 %).

Značilnosti pri bolnikih

Kaže, da ni očitne razlike v farmakokinetiki metilfenidata pri hiperaktivnih otrocih in zdravih odraslih prostovoljcih.

Podatki o izločanju pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic nakazujejo, da je malo verjetno, da bi bilo v primeru okvarjenega delovanja ledvic izločanje nespremenjenega metilfenidata skozi ledvice zmanjšano. Lahko pa je zmanjšano izločanje PPAA skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

V študijah kancerogenosti na podganah in miših tekom celotnega življenja živali so samo pri mišjih samicah opazili povečano število malignih jetrnih tumorjev. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Metilfenidat ni vplival na uspešnost reprodukcije ali na plodnost pri majhnih večkratnikih kliničnega odmerka.

Nosečnost-razvoj embria/ploda

Metilfenidat ni teratogen pri podganah in kuncih. Pri odmerkih, ki so toksični za mater, so pri podganah opazili toksičnost za plod (izguba celega legla) in toksičnost za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), 30-odstotna disperzija
smukec
trietilcitrat
polivinilalkohol
makrogol 3350
polisorbat 80
natrijev hidroksid
natrijev lavrilsulfat
simetikon emulzija 30 %
brezvodni koloidni silicijev dioksid
metilceluloza
sorbinska kislina
indigotin (E132)

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
natrijev lavrilsulfat

dodatno v ovojnici kapsule Medikinet MR 10 in 20 mg
eritrozin (E127)
patentno modro V (E131)

dodatno v ovojnici kapsule Medikinet MR 30 in 40 mg
eritrozin (E127)
črni železov oksid (E172)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnici za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle z 28 ali 30 trdimi kapsulami s prirejenim sproščanjem v prozornih pretisnih omotih iz PVC/PVdC, toplotno zavarjenih s folijo iz aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2822/10 (5 mg kapsule, pakiranje po 30)
5363-I-2823/10 (10 mg kapsule, pakiranje po 30)
5363-I-2824/10 (20 mg kapsule, pakiranje po 30)
5363-I-2825/10 (30 mg kapsule, pakiranje po 30)
5363-I-2826/10 (40 mg kapsule, pakiranje po 30)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.8.2011