

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Balipre 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Balipre 27 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Balipre 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Balipre 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Balipre 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Balipre 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 18 mg metylfenidátium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg monohydrátu laktózy.

Balipre 27 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 27 mg metylfenidátium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3,4 mg monohydrátu laktózy.

Balipre 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 36 mg metylfenidátium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 6,6 mg monohydrátu laktózy.

Balipre 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 45 mg metylfenidátium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5,6 mg monohydrátu laktózy.

Balipre 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 54 mg metylfenidátium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 6,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

18 mg

Okrúhle, bikonvexné, žlté filmom obalené tablety s priemerom približne 9 mm s otvorom na jednej strane tablety.

27 mg

Okrúhle, bikonvexné, sivé filmom obalené tablety s priemerom približne 9 mm s otvorom na jednej strane tablety.

36 mg

Okrúhle, bikonvexné, biele filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm s otvorom na jednej strane tablety.

45 mg

Okrúhle, bikonvexné, modré filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm s otvorom na jednej strane tablety.

54 mg

Okrúhle, bikonvexné, ružové filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm s otvorom na jednej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Porucha pozornosti sprevádzaná hyperaktivitou (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD)

Balipre je indikovaný ako súčasť komplexného liečebného programu u detí vo veku 6 rokov a starších a u dospelých s poruchou pozornosti sprevádzanou hyperaktivitou (ADHD), ak sú ostatné liečebné opatrenia nedostatočné.

Liečbu musí začať a dohliadať na ňu lekár špecializujúci sa na liečbu ADHD, napríklad odborný pediater, psychiater pre deti a dospievajúcich alebo psychiater pre dospelých.

Špeciálne diagnostické hľadiská pre ADHD u detí

Diagnóza sa má stanoviť v súlade so súčasnými kritériami DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) alebo smernicami v MKCH (Medzinárodná klasifikácia chorôb) a na základe zhodnotenia kompletnej anamnézy a vyšetrenia pacienta. Je potrebné potvrdenie treťou stranou a diagnózu nemožno stanoviť výlučne na základe prítomnosti jedného alebo viacerých príznakov.

Špecifická etiológia tohto syndrómu nie je známa a na diagnostiku ochorenia neexistuje žiadny jednoduchý diagnostický test. Správne stanovenie diagnózy si vyžaduje použitie zdravotníckych a špeciálnych psychologických, vzdelávacích a sociálnych prostriedkov.

Komplexný program liečby spravidla zahŕňa psychologické, vzdelávacie a sociálne opatrenia ako aj farmakoterapiu a jej cieľom je stabilizovať deti so syndrómom správania charakterizovaným príznakmi, ktoré môžu zahŕňať chronickú anamnézu krátkodobej pozornosti, roztržitosť, emočnú labilitu, impulzivnosť, stredne závažnú až závažnú hyperaktivitu, menšie neurologické znaky a abnormálne EEG. Schopnosť učiť sa môže alebo nemusí byť ovplyvnená.

Liečba s Balipre nie je indikovaná u všetkých detí s ADHD a rozhodnutie o používaní lieku sa musí opierať o veľmi dôkladné zhodnotenie závažnosti a chronicity príznakov dieťaťa vo vzťahu k jeho veku.

Základným opatrením je zaradenie pacienta do vhodného výchovno-vzdelávacieho programu, pričom vo všeobecnosti je potrebná aj psychosociálna intervencia. Keď samotné podporné opatrenia nie sú dostatočné, rozhodnutie predpísať stimulans musí byť založené na starostlivom zhodnotení závažnosti príznakov dieťaťa. Metylfenidát sa má vždy používať podľa schválenej indikácie a podľa smerníc pre predpisovanie/diagnostiku.

Špeciálne diagnostické hľadiská pre ADHD u dospelých

Diagnóza sa má stanoviť podľa aktuálnych kritérií DSM alebo usmernení MKCH a má byť založená na kompletnej anamnéze a zhodnotení pacienta.

Špecifická etiológia tohto syndrómu nie je známa a neexistuje žiadny diagnostický test. Dospelí s ADHD majú príznaky charakterizované nepokojom, netrpezlivosťou a nepozornosťou. Príznaky, ako je hyperaktivita, sa zvyčajne znižujú so zvyšujúcim sa vekom, pravdepodobne v dôsledku adaptácie, neurologického vývoja a samoliečby. Príznaky nepozornosti sú výraznejšie a na dospelých s ADHD majú väčší vplyv. Diagnostika u dospelých má zahŕňať štruktúrovaný rozhovor s pacientom na určenie aktuálnych príznakov. Vyžaduje sa predchádzajúca existencia ADHD v detstve, ktorá sa musí určiť retrospektívne (podľa záznamov pacienta, alebo ak nie sú k dispozícii, pomocou vhodných a štruktúrovaných nástrojov/rozhovorov). Je potrebné potvrdenie tretej strany a s liečbou sa nemá začať, ak je overenie príznakov ADHD v detstve neisté. Diagnóza sa nemá stanoviť výlučne na základe prítomnosti jedného alebo viacerých príznakov. Rozhodnutie o použití stimulancií u dospelých musí byť založené na veľmi dôkladnom posúdení a diagnóza má zahŕňať stredne závažné alebo závažné funkčné poruchy v najmenej 2 oblastiach (napríklad sociálne, akademické a/alebo pracovné fungovanie), ktoré ovplyvňujú viaceré aspekty života jednotlivca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a dohliadať na ňu lekár špecializujúci sa na liečbu ADHD, napríklad odborný pediater, psychiater pre deti a dospievajúcich alebo psychiater pre dospelých.

Skríning pred začatím liečby

U dospelých, ktorí v minulosti neboli liečení s Balipre, a ak to vyžadujú národné usmernenia, je pred začatím liečby potrebné posúdenie kardiológom, aby sa overila absencia kardiovaskulárnych kontraindikácií. Pred začatím liečby je potrebné vykonať úvodné zhodnotenie kardiovaskulárneho stavu pacienta, vrátane krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Súčasťou komplexnej anamnézy je zdokumentovanie súbežne podávaných liekov, minulých a súčasných komorbidných zdravotných a psychických porúch alebo príznakov, rodinnej anamnézy náhleho srdcového/nevysvetliteľného úmrtia a dôsledné zaznamenanie výšky a váhy pred začiatkom liečby do schémy rastu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Priebežné sledovanie

Sústavne sa má sledovať rast, psychický a kardiovaskulárny stav (pozri tiež časť 4.4).

- Krvný tlak a pulz sa má zaznamenávať do percentilových grafov pri každej úprave dávky a následne aspoň každých 6 mesiacov;
- U detí sa má zaznamenávať výška, hmotnosť a chuť do jedla najmenej každých 6 mesiacov a viesť schéma rastu;
- U dospelých sa hmotnosť má zaznamenávať pravidelne;
- Vznik *de novo* alebo zhoršenie existujúcich psychických porúch sa má monitorovať pri každej úprave dávky a následne aspoň každých 6 mesiacov a pri každej návšteve.

U pacientov treba sledovať riziko diverzie (nelegálnej distribúcie), nesprávneho použitia a zneužitia metylfenidátu.

Titrácia dávky

Na začiatku liečby metylfenidátom je potrebná opatrná titrácia dávky. Titrácia dávky sa má začať najnižšou možnou dávkou. 27 mg sila je dostupná pre tých, ktorí chcú predpísať dávku medzi 18 mg a 36 mg.

K dispozícii môžu byť ďalšie sily tohto lieku a iné lieky s obsahom metylfenidátu.

Dávkovanie sa môže postupne zvyšovať o 9mg a/alebo 18 mg. Vo všeobecnosti platí, že úprava dávkovania sa robí približne v týždenných intervaloch.

Maximálna denná dávka Balipre u detí je 54 mg.

Maximálna denná dávka Balipre u dospelých je 72 mg.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí, ktoré v minulosti neboli liečené metylfenidátom: Balipre nemusí byť indikovaný u všetkých detí s ADHD syndrómom. U detí, ktoré v minulosti neboli liečené metylfenidátom, je možné považovať za dostatočné podávanie nižších dávok liekov obsahujúcich krátkodobo pôsobiaci metylfenidát. Je potrebná opatrná titrácia dávky ošetrojúcim lekárom, aby sa zabránilo podávaniu zbytočne vysokých dávok metylfenidátu. Odporučená úvodná dávka Balipre pre deti, ktoré v súčasnosti neužívajú metylfenidát, alebo pre deti, ktoré v súčasnosti užívajú iné stimulanty ako metylfenidát, je 18 mg jedenkrát denne.

Dospelí

Dávkovanie u dospelých, ktorí v minulosti neboli liečení metylfenidátom: Balipre nemusí byť indikovaný u všetkých dospelých s ADHD syndrómom. U dospelých, ktorí v minulosti neboli liečení metylfenidátom, je možné považovať za dostatočné podávanie nižších dávok liekov obsahujúcich krátkodobo pôsobiaci metylfenidát. Je potrebná opatrná titrácia dávky ošetrojúcim lekárom, aby sa zabránilo podávaniu zbytočne vysokých dávok metylfenidátu. Odporučená úvodná dávka Balipre pre dospelých, ktorí v súčasnosti neužívajú metylfenidát, alebo pre dospelých, ktorí v súčasnosti užívajú iné stimulanty ako metylfenidát, je 18 mg jedenkrát denne.

Dávkovanie u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú metylfenidát: Odporučená úvodná dávka Balipre pre pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú metylfenidát trikrát denne v dávkach 15-60 mg/deň, je uvedená v tabuľke 1. Odporučené dávkovanie je založené na aktuálnom režime dávkovania a na klinickom posúdení.

Tabuľka 1

Odporučené dávkovanie Balipre pri prechode z liečby inými liekmi obsahujúcimi metylfenidátium-chlorid

Predchádzajúca denná dávka metylfenidátium-chloridu	Odporučená dávka lieku Balipre
5 mg metylfenidátu trikrát denne	18 mg jedenkrát denne
10 mg metylfenidátu trikrát denne	36 mg jedenkrát denne
15 mg metylfenidátu trikrát denne	54 mg jedenkrát denne
20 mg metylfenidátu trikrát denne	72 mg jedenkrát denne

Ak sa v priebehu 1 mesiaca po vhodnej úprave dávkovania nepozoruje zlepšenie, liečbu je nutné ukončiť.

Dlhodobé užívanie (viac ako 12 mesiacov)

Bezpečnosť a účinnosť dlhodobého podávania metylfenidátu sa systematicky nehodnotila v kontrolovaných štúdiách. Liečba metylfenidátom nemá byť a nemusí byť neobmedzená. Liečba metylfenidátom u detí a dospievajúcich sa zvyčajne môže ukončiť počas puberty alebo po jej skončení. Lekár, ktorý u pacientov s ADHD zvolí dlhodobú liečbu metylfenidátom (viac ako 12 mesiacov), musí

priebežne prehodnocovať dlhodobý prínos lieku pre individuálneho pacienta s obdobiami bez liečby kvôli zhodnoteniu funkčného stavu pacienta bez farmakoterapie. Odporúča sa minimálne raz ročne liečbu metylfenidátom prerušiť, aby sa zhodnotil stav pacienta (u detí najlepšie počas školských prázdnin). Zlepšenie stavu je možné udržať, aj pokiaľ je liečba dočasne alebo trvale prerušená.

Zníženie dávky a ukončenie liečby

Liečba sa musí ukončiť, ak sa príznaky nezlepšujú ani po vhodnej úprave dávkovania počas jedného mesiaca. Pri paradoxnom zhoršení príznakov alebo iných nežiaducich účinkoch je potrebné znížiť dávkovanie alebo ukončiť liečbu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Metylfenidát sa nemá používať u starších pacientov. Bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná. Metylfenidát sa neskúmal u pacientov s ADHD starších ako 65 rokov.

Porucha funkcie pečene

Metylfenidát sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Metylfenidát sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Deti do 6 rokov

Metylfenidát sa nemá používať u detí do 6 rokov. Bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná.

Spôsob podávania

Balipre sa musí prehltnúť vcelku a zapíť tekutinou a nesmie sa žuť, deliť ani drviť (pozri časť 4.4).

Tento liek sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Balipre je určený na perorálne použitie jedenkrát denne ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na metylfenidát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Glaukóm
- Feochromocytóm
- Počas liečby s neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (MAO), alebo minimálne 14 nasledujúcich dní od ukončenia liečby týmito liekmi, z dôvodu rizika vzniku hypertenznej krízy (pozri časť 4.5)
- Hypertyreóza alebo tyreotoxikóza
- Diagnóza alebo anamnéza ťažkej depresie, anorexie nervosa/anorektických porúch, samovražedných sklonov, psychotických príznakov, závažných porúch nálady, mánie, schizofrénie, psychopatických/hraničných porúch osobnosti
- Diagnóza alebo anamnéza ťažkej a epizodickej (Typ I) bipolárnej (afektívnej) poruchy (ktorá nie je dobre kontrolovaná)
- Existujúce kardiovaskulárne poruchy, vrátane závažnej hypertenzie, zlyhania srdca, artériovej okluzívnej choroby, angíny, hemodynamicky významného vrodeného srdcového ochorenia,

- kardiomyopatie, infarktu myokardu, potenciálne život ohrozujúcich arytmií a patologických zmien iónových kanálov (poruchy spôsobené nefunkčnosťou iónových kanálov)
- Existujúce cerebrovaskulárne poruchy, cerebrálna aneuryzma, vaskulárne abnormality vrátane vaskulitídy alebo cievnej mozgovej príhody

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba metylfenidátom nie je indikovaná u všetkých pacientov s ADHD a rozhodnutie o používaní lieku sa musí opierať o veľmi dôkladné zhodnotenie závažnosti a chronicity príznakov pacienta. Pri zvažovaní liečby detí sa má posúdiť závažnosť a chronicita príznakov dieťaťa arobiť s ohľadom na vek dieťaťa (6 – 18 rokov).

Dlhodobé užívanie (viac ako 12 mesiacov)

Bezpečnosť a účinnosť dlhodobého podávania metylfenidátu sa systematicky nehodnotila v kontrolovaných štúdiách. Liečba metylfenidátom nemá byť a nemusí byť neobmedzená. Liečba metylfenidátom u detí a dospievajúcich sa zvyčajne môže ukončiť počas puberty alebo po jej skončení. U pacientov na dlhodobej liečbe (t.j. viac ako 12 mesiacov) treba podľa návodu v častiach 4.2 a 4.4 priebežne starostlivo sledovať kardiovaskulárny stav, rast (u detí), hmotnosť, chuť do jedla, vznik *de novo* alebo zhoršenie existujúcich psychických porúch. Psychické poruchy, ktoré sa majú sledovať, sú opísané nižšie a zahŕňajú (ale nie sú limitované na) motorické alebo hlasové tiky, agresivitu alebo nepriateľské správanie, agitáciu, úzkosť, depresiu, psychózu, mániu, bludy, podráždenosť, nedostatok spontánnosti, abstinenčné príznaky a neprimeranú perseveráciu.

Lekár, ktorý zvolí dlhodobú liečbu metylfenidátom (viac ako 12 mesiacov), má priebežne prehodnocovať dlhodobý prínos lieku pre individuálneho pacienta, vrátane obdobia bez liečby kvôli zhodnoteniu funkčného stavu pacienta bez farmakoterapie. Odporúča sa minimálne raz ročne liečbu metylfenidátom prerušiť, aby sa zhodnotil stav pacienta (u detí najlepšie počas školských prázdnin). Zlepšenie stavu je možné udržať, aj pokiaľ je liečba dočasne alebo trvale prerušená.

Použitie u starších pacientov

Metylfenidát sa nemá používať u starších pacientov. Bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná. Metylfenidát sa neskúmal u pacientov s ADHD starších ako 65 rokov.

Používanie u detí do 6 rokov

Metylfenidát sa nemá používať u detí do 6 rokov. Bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná.

Kardiovaskulárny stav

U pacientov, u ktorých sa zvažuje liečba stimulujúcimi liekmi, sa má vykonať dôkladné vyšetrenie anamnézy (vrátane zhodnotenia náhleho kardiologického alebo nevysvetliteľného úmrtia alebo malígnej arytmie v rodinnej anamnéze) a fyzického stavu, aby sa posúdila prítomnosť ochorenia srdca. Ak úvodné nálezy naznačujú takúto anamnézu alebo ochorenie, pacienti majú podstúpiť ďalšie vyšetrenia kardiológom. Pacienti, u ktorých sa objavia príznaky ako palpitácie, úporná bolesť na hrudníku, nevysvetliteľná synkopa, dyspnoe alebo iné príznaky naznačujúce ochorenie srdca počas liečby metylfenidátom, musia podstúpiť okamžité vyšetrenie kardiológom.

Analýzy údajov z klinických skúšaní s metylfenidátom u detí a dospievajúcich s ADHD preukázali, že pacienti užívajúci metylfenidát môžu častejšie pocítiť zmeny diastolického a systolického krvného tlaku o viac ako 10 mmHg v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami. Zvýšenie hodnôt diastolického a systolického krvného tlaku sa pozorovalo aj v údajoch z klinických skúšaní u dospelých pacientov s ADHD. Krátkodobé a dlhodobé klinické dôsledky tohto účinku na kardiovaskulárny systém u detí a adolescentov nie sú známe. Nemožno vylúčiť možnosť klinických komplikácií v dôsledku účinkov

pozorovaných v údajoch z klinických štúdií, najmä keď liečba počas detstva/dospievania pokračuje do dospelosti. **Z toho dôvodu je potrebná opatrnosť pri liečbe pacientov, ktorých zdravotný stav môže byť ovplyvnený zvýšením tlaku krvi alebo srdcovej frekvencie.** Pozri časť 4.3 pre stavy, pre ktoré je liečba metylfenidátom kontraindikovaná.

Kardiovaskulárny stav treba starostlivo sledovať. Krvný tlak a pulz sa zaznamenávajú do percentilových grafov pri každej úprave dávky a následne aspoň každých 6 mesiacov. U pacientov, u ktorých je počas liečby opakovane nameraná tachykardia, arytmia alebo zvýšený systolický krvný tlak (> 95. percentil), sa má liečba metylfenidátom prerušiť a má sa zvážiť vyšetrenie kardiológom.

Užívanie metylfenidátu je kontraindikované pri niektorých existujúcich kardiovaskulárnych poruchách, **kým nie je k dispozícii posudok od kardiológa (pozri časť 4.3).**

Náhle úmrtie a existujúce štrukturálne srdcové abnormality alebo iné závažné srdcové ochorenia

U pacientov, z ktorých niektorí mali štrukturálne abnormality srdca alebo iné závažné ochorenia srdca, boli po užívaní stimulancií centrálného nervového systému v bežných dávkach hlásené prípady náhleho úmrtia. Aj keď niektoré závažné chyby srdca môžu byť samy o sebe spojené s vyšším rizikom náhleho úmrtia, užívanie stimulancií sa neodporúča u pacientov so známymi štrukturálnymi abnormalitami srdca, kardiomyopatiou, závažnými abnormalitami srdcového rytmu alebo inými závažnými srdcovými chorobami, ktoré môžu u nich spôsobiť zvýšenú citlivosť na sympatomimetické účinky stimulansu.

Dospelí

U dospelých užívajúcich stimulujúce lieky na liečbu ADHD v zvyčajných dávkach boli hlásené náhle úmrtia, cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu. Napriek tomu, že úloha stimulansov v týchto prípadoch u dospelých nie je známa, u dospelých je väčšia pravdepodobnosť výskytu závažných štrukturálnych srdcových abnormalít, kardiomyopatie, závažných abnormalít srdcového rytmu, choroby koronárnej artérie alebo iných závažných srdcových problémov ako u detí. Dospelí s takýmito abnormalitami sa vo všeobecnosti nemajú liečiť stimulujúcimi liekmi.

Nesprávne užitie lieku a kardiovaskulárne príhody

Nesprávne užitie stimulansu centrálného nervového systému sa môže spájať s náhlým úmrtím a inými závažnými kardiovaskulárnymi nežiaducimi účinkami.

Cerebrovaskulárne poruchy

Pre cerebrovaskulárne stavy, pri ktorých je liečba metylfenidátom kontraindikovaná, pozri časť 4.3. U pacientov s ďalšími rizikovými faktormi (ako kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze, súbežné užívanie liekov, ktoré zvyšujú krvný tlak) sa majú po začatí liečby metylfenidátom pri každej návšteve posúdiť neurologické prejavy a príznaky.

Predpokladá sa, že cerebrálna vaskulitída je veľmi zriedkavou idiosynkratickou reakciou na expozíciu metylfenidátu. Existuje málo dôkazov na to, aby sa dali identifikovať rizikovní pacienti a práve počiatočný nástup príznakov môže byť prvým indikátorom klinického problému. Včasná diagnostika, založená na vysokej miere podozrenia, môže umožniť urýchlené prerušenie užívania metylfenidátu a skorú liečbu. U pacienta, u ktorého sa počas liečby metylfenidátom objavia nové neurologické príznaky zodpovedajúce cerebrálnej ischémii, sa má zvážiť táto diagnóza. Tieto príznaky môžu zahŕňať závažnú bolesť hlavy, necitlivosť, slabosť, paralýzu a poruchu koordinácie, zraku, reči, jazyka alebo pamäti.

Liečba metylfenidátom nie je kontraindikovaná u pacientov s hemiplegickou mozgovou obrnou.

Psychické poruchy

Komorbidita psychických porúch pri ADHD je častá a pri predpisovaní psychostimulancií ju treba vziať do úvahy. Pred začatím liečby metylfenidátom sa má pacient vyšetriť, či u neho nie sú prítomné psychiatrické poruchy, a má sa zistiť rodinná anamnéza s ohľadom na psychiatrické poruchy (pozri časť 4.2). V prípade nástupu psychických príznakov alebo exacerbácie existujúcich psychických porúch, sa nemá použiť liečba metylfenidátom, ak prínos neprevýši riziko pre pacienta.

Vznik alebo zhoršenie psychických porúch sa má sledovať pri každej úprave dávky, následne aspoň každých 6 mesiacov a pri každej návšteve; môže byť vhodné liečbu prerušiť.

Exacerbácia existujúcich psychotických alebo manických príznakov

Podanie metylfenidátu psychotickým pacientom môže u nich exacerbovať príznaky porúch správania a myslenia.

Vznik nových psychotických alebo manických príznakov

U pacientov bez predchádzajúcej anamnézy psychotickej choroby alebo mánie sa vyskytli s liečbou súvisiace psychotické príznaky (zrakové/hmatové/sluchové halucinácie a bludy) alebo mánia spôsobené užívaním metylfenidátu vo zvyčajných dávkach (pozri časť 4.8). Ak sa takéto príznaky vyskytnú, treba brať ohľad na možnú kauzálnu súvislosť s metylfenidátom a môže byť vhodné liečbu prerušiť.

Agresívne alebo nepriateľské správanie

Vznik alebo zhoršenie agresivity alebo nepriateľstva môže byť spôsobené liečbou stimulantmi.

U pacientov liečených metylfenidátom bola hlásená agresivita (pozri časť 4.8). U pacientov liečených metylfenidátom treba starostlivo monitorovať vznik agresivity alebo zhoršenie agresívneho správania alebo nepriateľstva na začiatku liečby, pri každej úprave dávky a následne aspoň každých 6 mesiacov a pri každej návšteve. Lekári majú zhodnotiť potrebu úpravy liečebného režimu u pacientov, u ktorých sa zaznamenajú zmeny správania, pričom treba vziať do úvahy vhodnosť titrácie dávky smerom nahor alebo nadol. Môže sa zvážiť prerušenie liečby.

Samovražedné sklony

Pacienti, u ktorých sa objavia samovražedné úmysly alebo správanie počas liečby ADHD, majú byť okamžite vyšetrení svojím lekárom. Treba brať ohľad na exacerbáciu základného psychického stavu a na možnú kauzálnu súvislosť s liečbou metylfenidátom. Môže byť potrebné liečiť základný psychický stav a zvážiť možnosť prerušiť liečbu metylfenidátom.

Tiky

Metylfenidát sa spája s nástupom alebo exacerbáciou motorických alebo verbálnych tikov. Tiež bolo hlásené zhoršenie Tourettovho syndrómu (pozri časť 4.8). Treba zhodnotiť rodinnú anamnézu a pred začatím liečby metylfenidátom je potrebné klinické vyšetrenie tikov alebo Tourettovho syndrómu. U pacientov sa má počas liečby metylfenidátom pravidelne monitorovať vznik alebo zhoršenie tikov.

Pacientov treba sledovať pri každej úprave dávky a následne aspoň každých 6 mesiacov alebo pri každej návšteve.

Úzkosť, agitácia alebo napätie

U pacientov liečených metylfenidátom bola hlásená úzkosť, agitácia a napätie (pozri časť 4.8).

Metylfenidát sa spája tiež so zhoršením existujúcej úzkosti, agitácie alebo napätia. U niektorých pacientov viedla úzkosť k prerušeniu liečby metylfenidátom. Použitiu metylfenidátu má predchádzať klinické zhodnotenie úzkosti, agitácie alebo napätia a u pacientov treba **pravidelne monitorovať vznik alebo zhoršenie týchto príznakov počas liečby, pri každej úprave dávky a následne aspoň každých 6 mesiacov alebo pri každej návšteve.**

Formy bipolárnej poruchy

S osobitnou opatrnosťou sa má metylfenidát používať na liečbu ADHD u pacientov s komorbidnou bipolárnou poruchou (vrátane neliečenej bipolárnej poruchy typu I alebo iných foriem bipolárnej poruchy) kvôli riziku možného vyvolania zmiešanej/manickej epizódy u týchto pacientov. Pred začatím liečby metylfenidátom, pacienti s komorbidnými depresívnymi príznakmi musia byť primerane vyšetrení, aby sa určilo, či u nich existuje riziko bipolárnej poruchy; takéto vyšetrenie má zahŕňať detailnú psychickú anamnézu, vrátane samovraždy, bipolárnej poruchy a depresie v rodinnej anamnéze. **Základom je starostlivé priebežné monitorovanie týchto pacientov (pozri vyššie „Psychické poruchy“ a časť 4.2). U pacientov treba monitorovať príznaky pri každej úprave dávky, následne aspoň každých 6 mesiacov a pri každej návšteve.**

Rast

Pri dlhodobom užívaní metylfenidátu bola u detí hlásená mierna redukcia prírastku hmotnosti a spomalenie rastu. Pri liečbe metylfenidátom u dospelých bol hlásený pokles hmotnosti (pozri časť 4.8).

Účinky metylfenidátu na konečnú výšku a hmotnosť nie sú v súčasnosti známe a sú predmetom štúdií.

Počas liečby metylfenidátom sa má monitorovať rast: má sa zaznamenávať výška, hmotnosť a chuť do jedla aspoň každých 6 mesiacov a má sa viesť schéma rastu. U pacientov, ktorí nerastú resp. nepriberajú v súlade s očakávaniami, môže byť potrebné liečbu prerušiť. U dospelých sa má hmotnosť pravidelne monitorovať.

Kŕče

U pacientov s epilepsiou sa má metylfenidát používať s opatrnosťou. Metylfenidát môže znižovať prah pre vznik kŕčov u pacientov s anamnézou záchvatov, u pacientov s predchádzajúcimi abnormalitami na EEG bez prítomnosti záchvatov a zriedkavo u pacientov bez anamnézy kŕčov a bez abnormalít na EEG. Ak sa zvýši frekvencia záchvatov alebo sa objavia nové, liečbu metylfenidátom treba ukončiť.

Priapizmus

V súvislosti s liekmi obsahujúcimi metylfenidát, hlavne v súvislosti so zmenou liečebného režimu metylfenidátu, boli hlásené predĺžené a bolestivé erekcie. Pacienti, u ktorých sa vyvinuli nezvyčajne dlho trvajúce alebo časté a bolestivé erekcie, by mali ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

Užívanie so serotoninergnými liekmi

Po súbežnom užívaní metylfenidátu a serotoninergných liekov bol hlásený serotonínový syndróm. Ak je súbežné užívanie metylfenidátu a serotoninergných liekov opodstatnené, je dôležité, aby boli včas rozpoznané príznaky serotonínového syndrómu. Tieto príznaky môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, nestály tlak krvi, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka). Ak existuje podozrenie na serotonínový syndróm, liečba metylfenidátom sa musí čím skôr ukončiť.

Zneužitie lieku, nesprávne užívanie a diverzia

U pacientov treba pozorne sledovať riziko diverzie (nelegálnej distribúcie), nesprávneho užívania a zneužívania metylfenidátu.

Metylfenidát sa má používať opatrne u pacientov so známou drogovou závislosťou alebo alkoholizmom z dôvodu možného zneužitia lieku, nesprávneho užívania alebo diverzie.

Chronické zneužívanie metylfenidátu môže viesť k výraznej tolerancii a psychickej závislosti s rôznymi stupňami porúch správania. Najmä po parenterálnom zneužívaní sa môžu objaviť prechodné psychotické epizódy.

Pri rozhodovaní o priebehu liečby ADHD sa má brať do úvahy vek pacienta, prítomnosť rizikových faktorov poruchy užívania látok (napríklad komorbidná porucha nerešpektovania autority alebo porucha správania a bipolárna porucha), zneužívanie liečiva v minulosti alebo súčasnosti. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri emočne labilných pacientoch, napríklad u pacientov s drogovou závislosťou alebo alkoholizmom v anamnéze, pretože títo pacienti si môžu zvyšovať dávku z vlastnej iniciatívy.

Pre niektorých pacientov s vysokým rizikom zneužívania liečiva, nemusí byť metylfenidát alebo iné psychostimulancia vhodné a treba zvážiť liečbu inými liekmi.

Ukončenie liečby

Počas ukončenia liečby treba pacienta starostlivo sledovať, pretože sa môže odhaliť depresia ako aj chronická nadmerná aktivita. Niektorí pacienti môžu vyžadovať dlhodobé sledovanie.

Pri ukončení liečby z dôvodu zneužívania lieku treba pacienta starostlivo kontrolovať, pretože sa môže vyskytnúť závažná depresia.

Únava

Metylfenidát sa nemá používať na prevenciu alebo liečbu normálnych stavov únavy.

Voľba liekovej formy s obsahom metylfenidátu

Ošetrojúci odborný lekár rozhodne o liekovej forme lieku s obsahom metylfenidátu individuálne a v závislosti od očakávanej dĺžky účinku.

Drogový skríning

Tento liek obsahuje metylfenidát, ktorý môže spôsobiť falošne pozitívne laboratórne testy na amfetamíny, hlavne pri stanovení imunotestom. Športovci si musia byť vedomí toho, že tento liek môže spôsobiť pozitívnu reakciu na antidopingové testy.

Renálna alebo hepatálna insuficiencia

S používaním metylfenidátu u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou nie sú žiadne skúsenosti.

Hematologické sledovanie

Dlhodobá bezpečnosť liečby metylfenidátom nie je známa v plnom rozsahu. V prípade leukopénie, trombocytopénie, anémie alebo iných zmien, vrátane tých, ktoré naznačujú závažné renálne alebo hepatické poruchy, sa má zvážiť prerušenie liečby.

Možnosť vzniku gastrointestinálnej obštrukcie

Keďže tableta Balipre nie je deformovateľná a pri pasáži gastrointestinálnym traktom zjavne nemení svoj tvar, nesmie sa bežne podávať pacientom s preexistujúcim závažným zúžením tráviacej trubice (patologickým alebo iatrogénnym) alebo pacientom s dysfágiou resp. pacientom s významnými ťažkosťami pri prehĺtaní tabliet. V súvislosti s užívaním nedeformovateľných liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním boli hlásené zriedkavé prípady obštrukčných symptómov u pacientov so známymi striktúrami.

Vzhľadom na liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním majú Balipre užívať len pacienti, ktorí dokážu prehltnúť celú tabletu. Pacientov je potrebné informovať o tom, že Balipre sa musí prehltnúť celé s pomocou tekutiny. Tablety sa nesmú hrýzť, deliť ani drviť. Liek sa nachádza v neabsorbovateľnom obale, z ktorého sa kontrolovane uvoľňuje. Obal tablety sa z tela vylúči; pacienti by sa nemali znepokojovať, keď si príležitostne v stolici všimnú niečo, čo vyzerá ako tableta.

Balipre obsahuje laktózu

Balipre obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Balipre obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka na tabletu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Nie je známe, ako môže metylfenidát ovplyvniť plazmatické koncentrácie iných súbežne podávaných liekov. Pri súbežnej liečbe metylfenidátom s inými liekmi, najmä liekmi s úzkym terapeutickým oknom, sa odporúča opatrnosť.

Metylfenidát nie je metabolizovaný cytochrómom P450 v klinicky významnom rozsahu. Nepredpokladá sa, že indukory alebo inhibítory cytochrómu P450 majú nejaký významný dopad na farmakokinetiku metylfenidátu. Naopak, D- a L- enantioméry metylfenidátu neinhibujú vo významnej miere cytochróm P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A.

Hlásenia však preukázali, že metylfenidát môže inhibovať metabolizmus kumarínových antikoagulancií, antikonvulzív (napr. fenobarbitalu, fenytoínu, primidónu) a niektorých antidepresív (tricyklické antidepresíva a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu). Pri začatí alebo ukončení kombinovanej liečby s metylfenidátom môže byť potrebné upraviť dávkovanie týchto už užívaných liekov a sledovať plazmatické koncentrácie liečiva (alebo, v prípade kumarínu, čas koagulácie).

Farmakodynamické interakcie

Antihypertenzíva

Metylfenidát môže znížiť účinnosť liekov na liečbu hypertenzie.

Užívanie s liekmi, ktoré zvyšujú krvný tlak

Zvýšená opatrnosť sa odporúča pri pacientoch liečených metylfenidátom a inými liečivami, ktoré tiež zvyšujú tlak krvi (pozri tiež časti o kardiovaskulárnom a cerebrovaskulárnom zdravotnom stave v časti 4.4).

Z dôvodu možnej hypertenznej krízy je metylfenidát kontraindikovaný u pacientov liečených (v súčasnosti alebo počas predchádzajúcich 2 týždňov) neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi MAO (pozri časť 4.3).

Užívanie s alkoholom

Alkohol môže zhoršiť nežiaduce účinky psychoaktívnych liekov, vrátane metylfenidátu, na CNS. Údaje *in vitro* naznačujú, že koncentrácie alkoholu vyššie ako 10 % zvyšujú kumulatívne uvoľňovanie metylfenidátu z tabliet. Klinický význam tohto zistenia na expozíciu metylfenidátu po perorálnom užití metylfenidátu v kombinácii s alkoholom nie je známy. Z toho dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby počas liečby abstinovali.

Užívanie so serotonínergnými liekmi

Po súbežnom užívaní metylfenidátu a serotonínergných liekov bol hlásený serotonínový syndróm. Ak je súbežné užívanie metylfenidátu a serotonínergných liekov opodstatnené, je dôležité, aby boli včas rozpoznané príznaky serotonínového syndrómu (pozri časť 4.4). Ak existuje podozrenie na serotonínový syndróm, liečba metylfenidátom sa musí čím skôr ukončiť.

Užívanie s halogénovými anestetikami

Počas chirurgických výkonov existuje riziko náhleho zvýšenia tlaku krvi a srdcovej frekvencie. Pri plánovaných výkonoch pacient nemá užívať metylfenidát v deň operácie.

Užívanie s centrálné účinkujúcimi agonistami alfa₂-receptorov (napr. klonidín)

Pri súbežnom užívaní metylfenidátu a klonidínu boli hlásené závažné nežiaduce udalosti vrátane náhlej smrti. Dlhodobá bezpečnosť užívania metylfenidátu v kombinácii s klonidínom alebo inými centrálné účinkujúcimi agonistami alfa₂-receptorov nebola systematicky vyhodnocovaná.

Užívanie s dopaminergickými liekmi

Odporúča sa opatrnosť, keď sa metylfenidát podáva s dopaminergickými liekmi, vrátane antipsychotík. Keďže hlavným pôsobením metylfenidátu je zvyšovanie extracelulárnych koncentrácií dopamínu, metylfenidát môže súvisieť s farmakodynamickými interakciami, keď sa podáva s priamymi alebo nepriamymi agonistami dopamínu (vrátane DOPA a tricyklických antidepresív) alebo s antagonistami dopamínu (vrátane antipsychotík).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Výsledky veľkej kohortnej štúdie s približne 3 400 graviditami vystavenými pôsobeniu metylfenidátu v prvom trimestri nepoukazujú na zvýšené riziko celkových vrodených porúch. Existuje mierne zvýšené riziko výskytu srdcových malformácií (združené relatívne riziko, 1,3; 95 % CI; 1,0 – 1,6), čo zodpovedá 3 ďalším deťom, ktoré sa narodili s vrodenými srdcovými malformáciami na každých

1 000 žien liečených metylfenidátom počas prvého trimestra gravidity v porovnaní s graviditami bez expozície metylfenidátu.

V spontánnych hláseniach sa zaznamenali prípady novorodeneckej kardiorespiračnej toxicity, hlavne fetálna tachykardia a ťažkosti s dýchaním.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu iba pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3).

Metylfenidát sa neodporúča užívať počas gravidity, kým nie je k dispozícii klinický dôkaz, že väčšie riziko pre graviditu môže predstavovať oddialenie liečby.

Dojčenie

Metylfenidát sa vylučuje do ľudského mlieka. Na základe hlásení odberu vzorky ľudského mlieka od piatich matiek mali koncentrácie metylfenidátu v ľudskom mlieku za následok dávky u dojčiat od 0,16 % do 0,7 % dávky u matky upravenej na základe hmotnosti a pomer mlieko/plazma matky bol medzi 1,1 a 2,7.

V jednom prípade sa u dieťaťa zaznamenal nešpecifikovaný pokles hmotnosti v čase expozície, ale po tom, čo matka prerušila liečbu metylfenidátom, sa stav dieťaťa zlepšil a jeho hmotnosť sa zvýšila. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Balipre sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve metylfenidátu na fertilitu u ľudí. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné účinky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metylfenidát môže spôsobiť závrat, ospalosť a poruchy zraku vrátane porúch akomodácie, diplopie a rozmazaného videnia. Balipre má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba na tieto možné účinky upozorniť a odporučiť im, aby v prípade ich výskytu nevykonávali nebezpečné činnosti ako napríklad vedenie vozidla alebo obsluha strojov.

Tento liek môže zhoršiť kognitívne funkcie a ovplyvniť schopnosť pacienta bezpečne viesť vozidlo. Pri predpisovaní tohto lieku by mali byť pacienti informovaní o tom, že:

- Liek pravdepodobne ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo
- Nevedzte vozidlo, kým neviete, ako na vás liek pôsobí
- Vedenie vozidla pod vplyvom tohto lieku môže byť priestupkom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje všetky nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií u detí, dospievajúcich a dospelých a z postmarketingových spontánnych hlásení s metylfenidátom a tie, ktoré boli hlásené s inými liekovými formami metylfenidátium-chloridu. Ak boli frekvencie nežiaducich reakcií na Balipre a na ostatné liekové formy metylfenidátu rozdielne, použila sa najvyššia frekvencia z oboch databáz.

Odhadovaná frekvencia:

veľmi časté	($\geq 1/10$)
časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
menej časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
zriedkavé	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
veľmi zriedkavé	($< 1/10\,000$)
neznáme (z dostupných údajov).	

Trieda orgánových systémov	Nežiadúca reakcia					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Nazofaryngitída, Infekcia horných dýchacích ciest#, Sinusitída#				
Poruchy krvi a lymfatického systému					Anémia†, Leukopénia†, Trombocyto- pénia, Trombocyto- penická purpura	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému			Reakcie z precitlivenosti ako angioneurotický edém, Anafylaktické reakcie, Opuch ušnice, Bulózne ochorenia, Exfoliatívne ochorenia, Urtikária, Pruritus, Vyrážky a Erupcie			
Poruchy metabolizmu a výživy*		Anorexia, Znížená chuť do jedla†, Mierna redukcia prírastku hmotnosti a výšky pri dlhodobom užívaní u detí*				
Psychické poruchy*	Insomnia, Nervozita	Emočná labilita, Agresivita*, Agitácia*, Úzkosť*†, Depresia*#, Podráždenosť, Abnormálne správanie, Výkyvy nálad, Tiky*, Počiatková insomnia#, Depresívna nálad#, Pokles libida#, Napätie#, Bruxizmus^, panický záchvat#	Psychotické poruchy*, Sluchové, zrakové alebo hmatové halucinácie*Hnev, Samovražedné myšlienky*, Zmenená nálad, Nepokoj†, Plačlivosť, Zhoršenie existujúcich tikov Tourettoho syndrómu*, Logorea, Hypervigilancia, Poruchy spánku	Mánia*†, Dezorientácia, Porucha libida, Stav zmätenosti†	Pokus o samovraždu (vrátane dokonaných samovrážd)* †, Prechodná depresívna nálad*, Abnormálne myšlienky, Apatia†, Opakujúce sa správanie, Nadmerná sústredenosť	Bludy*†, Poruchy myslenia*, Závislosť. Prípady zneužívania a závislosti boli opísané častejšie s liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním.
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat, Dyskinéza, Psychomotorická hyperaktivita, Somnolencia, Parestézia#, Tenzná bolesť hlavy#	Sedácia, Tremor†, Letargia#		Záchvat, Choreoatetoidné pohyby, Reverzibilný ischemický neurologický deficit, Neuroleptický	Cerebrovaskulárne poruchy*† (vrátane vaskulitídy, cerebrálnych hemorágií, cerebrovaskulárnych prihod, cerebrálnej arteritídy, cerebrálnej

					malígný syndróm (NMS; Prípady boli nedostatočne zdokumentované a vo väčšine prípadov pacienti užívali aj iné lieky, úloha metylfenidátu nie je jasná.)	oklúzie), Záchvat typu grand mal*, Migréna†, Dysfémia
Poruchy oka		Porucha akomodácie#	Rozmazané videnie†, Suché oko#	Problémy so zrakovou akomodáciou, Porucha zraku, Diplopia		Mydriáza
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo#				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*		Arytmia, Tachykardia, Palpitácie	Bolesť na hrudníku	Angina pectoris	Zastavenie srdca, Infarkt myokardu	Supraventrikulárna tachykardia, Bradykardia, Ventrikulárne extrasystoly†, Extrasystoly†
Poruchy ciev*		Hypertenzia	Nával horúčavy#		Cerebrálna arteritída a/alebo oklúzia, Chlad akrálnych častí tela†, Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, Orofaryngeálna bolesť	Dyspnoe†			Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť hornej časti brucha, Hnačka, Nevoľnosť†, Brušný diskomfort, Vracanie, Sucho v ústach†, Dyspepsia#	Zápcha†			
Poruchy pečene a žľazových ciest		Zvýšenie alanínaminotransferázy#	Zvýšenie pečeňových enzýmov		Abnormálna funkcia pečene, vrátane akútneho zlyhania pečene a hepatálnej kómy, Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, Zvýšenie bilirubínu v krvi†	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, Pruritus, Vyrážka, Urtikária, Hyperhidróza†	Angioneurotický edém, Bulózne stavy, Exfoliačné stavy	Makulárna vyrážka, Erytém	Multiformný erytém, Exfoliatívna dermatitída, Fixný	

					výsyp zapríčinený liekom	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia, Stuhnutie svalov#, Svalové kŕče#	Myalgia†, Záškľby svalov		Svalové kŕče	Trizmus^
Poruchy obličiek a močových ciest			Hematúria, polakizúria			Inkontinencia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Erektálna dysfunkcia#		Gynekomastia		Priapizmus*, Zvýšená erekcia*, Predĺžená erekcia*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, Spomalenie rastu pri dlhodobej liečbe u detí*, Únava†, Podráždenosť#, Pocit nervozity#, Asténia#, Smäd#	Bolesť na hrudníku		Náhla srdcová smrť*	Diskomfort na hrudníku †, Hyperpyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zmeny tlaku krvi a srdcovej frekvencie(zvyčajne zvýšenie)*, Zníženie hmotnosti*	Srdcový šelest*		Zníženie počtu trombocytov, Abnormálny počet leukocytov	

* Pozri časť 4.4.

Frekvencia odvodená z klinických štúdií s dospelými pacientmi a nie z údajov zo štúdií s deťmi a dospelými; môže sa tiež vzťahovať na deti a dospelých.

† Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní u dospelých pacientov, ktoré boli hlásené s vyššou frekvenciou ako u detí a dospelých.

^ Na základe frekvencie vypočítanej v štúdiách u dospelých osôb s ADHD (v pediatrických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pri liečbe predávkovaných pacientov treba vziať do úvahy oneskorené uvoľňovanie metylfenidátu z liekových foriem s predĺženým trvaním účinku.

Prejavy a príznaky

Akútne predávkovanie, vyplývajúce najmä z nadmernej stimulácie centrálného a sympatického nervového systému, môže spôsobiť vracanie, agitáciu, tremor, hyperreflexiu, svalové záškľby, záchvat (po ktorom môže nastať kóma), eufóriu, zmätenosť, halucinácie, delírium, potenie, nával tepla, bolesti hlavy, hyperpyrexia, tachykardiu, palpitácie, srdcové arytmie, hypertenziu, mydriázu a suchosť slizníc.

Liečba

Špecifické antidotum pre prípad predávkovania metylfenidátom neexistuje.

Liečba zahŕňa vhodné podporné opatrenia.

Pacienta je potrebné chrániť pred sebapoškodzovaním a pred vonkajšími podnetmi, ktoré by mohli zhoršiť už existujúcu nadmernú stimuláciu. Účinnosť aktívneho uhlia nebola stanovená.

Intenzívnu starostlivosť je potrebné venovať udržaniu adekvátnej cirkulácie a dýchaniu; v prípade hyperpyrexie môže byť potrebné externé chladenie pacienta.

Účinnosť peritoneálnej dialýzy alebo mimotelovej hemodialýzy v liečbe predávkovania metylfenidátom nebola stanovená.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Centrálne pôsobiace sympatomimetiká, ATC kód: N06BA04

Mechanizmus účinku

Metylfenidátium-chlorid je mierny stimulans centrálného nervového systému. Mechanizmus jeho účinku u ADHD nie je známy. Predpokladá sa, že metylfenidát inhibuje spätné vychytávanie noradrenalínu a dopamínu do presynaptického neurónu a zvyšuje uvoľňovanie týchto monoamínov do extraneurálneho priestoru. Metylfenidát je racemickou zmesou D- a L-izomérov. D-izomér je farmakologicky účinnejší ako L-izomér.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia

V pivotných klinických štúdiách sa metylfenidát hodnotil u 321 pediatrických pacientov, ktorí boli stabilizovaní liekovými formami metylfenidátu s okamžitým uvoľňovaním a u 95 pediatrických pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení liekovými formami metylfenidátu s okamžitým uvoľňovaním.

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov sa ukázalo, že účinky metylfenidátu pretrvávajú až 12 hodín po jednorazovom rannom podaní.

Dospelí

Krátkodobá účinnosť metylfenidátu bola preukázaná v dávkovacom rozmedzí 18 až 72 mg/deň. V piatich dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách v trvaní 5 až 13 týždňov bolo hodnotených 1 523 dospelých s ADHD vo veku 18 až 65 rokov. Metylfenidát sa hodnotil v 2 štúdiách s fixnou dávkou a v 3 štúdiách s flexibilnou dávkou, pričom sa použili nástroje na hodnotenie závažnosti príznakov ADHD u dospelých založené na DSM-IV. V dvoch štúdiách s fixnou dávkou sa pomocou Connerovej škály hodnotenia ADHD u dospelých (*Conner's Adult ADHD Rating Scales, CAARS*) preukázalo, že celkové skóre príznakov ADHD sa znížilo, čo naznačuje zlepšenie závažnosti príznakov ADHD od východiskového stavu po dvojito zaslepený koncový ukazovateľ. V jednej štúdii s fixnou dávkou preukázal metylfenidát pri všetkých úrovniach dávok klinicky významne lepšiu kontrolu príznakov ($p < 0,05$ pre všetky úrovne dávok) v porovnaní s placebom, meranú znížením celkového skóre CAARS. V druhej štúdii s fixnou dávkou preukázal metylfenidát 72 mg/deň, ale nie metylfenidát 54 mg/deň, štatisticky významný účinok v porovnaní s placebom pri znižovaní celkového skóre príznakov ADHD CAARS od východiskovej hodnoty po dvojito zaslepený koncový ukazovateľ u dospelých pacientov s ADHD (hodnota p 0,0024).

V dvoch štúdiách s flexibilnou dávkou boli priemerné zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre škály AISRS (*Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale*) v koncovom ukazovateli štatisticky významné (štúdia 1: $p = 0,012$; štúdia 2: $p < 0,001$) pre liečbu konečnou dávkou metylfenidátu oproti placebo (štúdia 1: -10,6 pre metylfenidát oproti -6,8 pre placebo; štúdia 2: -16,9 pre metylfenidát oproti -12,0 pre placebo). V tretej štúdii s flexibilnou dávkou (štúdia 3) metylfenidát preukázal klinicky významne lepšiu kontrolu príznakov ($p < 0,0001$) v porovnaní s placebom, meranú znížením celkového skóre CAARS. Priemerná zmena LS od východiskovej hodnoty po záverečnú návštevu (8. týždeň) v celkovom skóre príznakov ADHD CAARS-O:SV bola -10,9 v skupine s metylfenidátom a -6,9 v skupine s placebom (na základe ITT populácie).

V štúdii 2 s flexibilnou dávkou bol rozsah zlepšenia celkového skóre AISRS štatisticky významne väčší v skupine s metylfenidátom ako v skupine s placebom ($p = 0,0037$). Priemerný rozdiel LS (95 % CI) oproti placebo bol -5,3 (-8,9; -1,7). V štúdii 3 s flexibilnou dávkou bol rozsah zlepšenia skóre CAARS-O:SV štatisticky významne väčší v skupine s metylfenidátom ako v skupine s placebom ($p = 0,0063$). Priemerný rozdiel LS (95 % CI) oproti placebo bol -3,9 (-6,6; -1,1).

Dospelí liečení metylfenidátom v štyroch dlhodobých otvorených štúdiách počas 6 až 12 mesiacov vykazovali zlepšenie vo všetkých hodnotených cieľových ukazovateľoch účinnosti, čo poukazuje na stabilný účinok v čase na zníženie príznakov ADHD. V jednej otvorenej štúdii v komunitnom prostredí sa pri liečbe metylfenidátom po dobu až 9 mesiacov preukázalo zlepšenie oproti východiskovým hodnotám v priemernom globálnom hodnotení skóre účinnosti pacientom aj skúšajúcim. V druhej štúdii, v ktorej dospelí s ADHD dostávali metylfenidát po dobu až 1 rok s priemernou konečnou dávkou 67,4 mg/deň, sa preukázalo klinicky významné zlepšenie oproti východiskovým hodnotám v celkovom skóre AISRS s priemernou zmenou -18,7 pri poslednej návšteve. V tretej dlhodobej štúdii trvajúcej 48 týždňov sa u dospelých s ADHD, ktorí dostávali metylfenidát s priemernou konečnou dávkou 46,6 mg/deň, preukázala zmena oproti východiskovej hodnote v priemernom skóre Celkové príznaky ADHD na škále CAARS podľa DSM-IV o -17,2 v koncovom ukazovateli. V štvrtej štúdii sa metylfenidát hodnotil v 52-týždňovej otvorenej štúdii u osôb, ktoré predtým absolvovali krátkodobú placebo kontrolovanú štúdiu a krátkodobé otvorené predĺženie. Dospelí s ADHD, ktorí dostávali metylfenidát s priemernou konečnou dávkou 53,8 mg/deň, vykazovali v priebehu času stabilný účinok na zníženie príznakov ADHD. Skóre podľa škály CAARS hodnotené skúšajúcim sa zlepšovalo počas otvorenej fázy a v konečnom ukazovateli bolo nižšie (priemerný pokles o 1,9 oproti východiskovej hodnote).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Metylfenidát sa rýchlo vstrebáva. Po perorálnom podaní metylfenidátu dospelým sa najprv rozpustí povrchový obal tablety, čo vedie k dosiahnutiu maximálnych úvodných koncentrácií liečiva v priebehu 1-2 hodín od podania. Metylfenidát nachádzajúci sa vo dvoch vnútorných vrstvách sa postupne uvoľňuje v priebehu niekoľkých hodín. Maximálne plazmatické koncentrácie lieku sa dosiahnu približne 6-8 hodín po podaní, po nich koncentrácia metylfenidátu postupne klesá. Metylfenidát podávaný jedenkrát denne minimalizuje kolísanie medzi maximálnymi koncentraciami liečiva a koncentraciami liečiva na konci dávkovacieho intervalu, ktoré sa spája s podaním metylfenidátu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním trikrát denne. Rozsah absorpcie metylfenidátu podávaného jedenkrát denne je porovnateľný s bežnými liekmi s okamžitým uvoľňovaním.

Po podaní metylfenidátu 18 mg jedenkrát denne 36 dospelým pacientom boli priemerné farmakokinetické parametre: $C_{\max}$: $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml); $T_{\max}$: $6,8 \pm 1,8$ (h); AUC_{inf} : $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml); $t_{1/2}$: $3,5 \pm 0,4$ (h).

Z hľadiska farmakokinetiky sa nezistili rozdiely medzi jednorazovým a opakovaným podaním metylfenidátu jedenkrát denne, čo naznačuje, že nedochádza k významnejšej akumulácii lieku. Hodnoty

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2025/01722-REG, 2025/01723-REG, 2025/01724-REG, 2025/01725-REG, 2025/01726-REG

AUC a $t_{1/2}$ po opakovanom podávaní jedenkrát denne sú podobné ako po prvej dávke metylfenidátu 18 mg.

Po podaní metylfenidátu v jednorazových dávkach 18 mg až 72 mg/deň sa u dospelých zistili hodnoty C_{max} a AUC_{inf} úmerné dávke metylfenidátu.

Distribúcia

Po perorálnom podaní metylfenidátu sa u dospelých zistil biexponenciálny pokles jeho plazmatických koncentrácií. Polčas metylfenidátu po perorálnom podaní metylfenidátu dospelým pacientom bol približne 3,5 h. Pomer metylfenidátu viazaného na bielkoviny a jeho metabolitov je približne 15 %. Zjavný distribučný objem metylfenidátu je približne 13 l/kg.

Biotransformácia

U ľudí sa metylfenidát metabolizuje prevažne prostredníctvom deesterifikácie na kyselinu alfa-fenyl-piperidín octovú (PPA, ktorej koncentrácie sú približne 50-krát vyššie ako koncentrácie nezmeneného liečiva). Táto látka má len minimálnu, prípadne žiadnu farmakologickú aktivitu. U dospelých sa zistil podobný metabolizmus metylfenidátu podávaného raz denne na PPA ako pri podávaní metylfenidátu trikrát denne. Metabolizmus metylfenidátu po jednorazovom podaní je podobný ako po jeho opakovanom podávaní jedenkrát denne.

Eliminácia

Polčas eliminácie metylfenidátu po podaní metylfenidátu dospelým bol približne 3,5 hodiny. Po perorálnom podaní sa v priebehu 48 až 96 hodín vylúči približne 90 % dávky v moči a 1 až 3 % v stolici vo forme metabolitov. Malé množstvá nezmeneného metylfenidátu (menej ako 1 %) sa vylučujú močom. Hlavným metabolitom v moči je kyselina alfa-fenyl-piperidín octová (60-90 %).

Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného metylfenidátu ľuďom sa približne 90 % rádioaktívne značeného liečiva zachytilo v moči. Hlavným metabolitom v moči bola PPA, predstavujúca približne 80 % z podanej dávky.

Vplyv potravy

U pacientov sa nezistili žiadne rozdiely vo farmakokinetike a farmakodynamike po podaní metylfenidátu po raňajkách s vysokým obsahom tuku alebo nalačno.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

U zdravých dospelých osôb sa po podaní metylfenidátu zistili nasledovné priemerné hodnoty AUC_{inf} upravené podľa dávky: 36,7 ng.h/ml u mužov a 37,1 ng.h/ml u žien, pričom medzi obidvoma skupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely.

Rasa

U zdravých dospelých osôb užívajúcich metylfenidát sa pozorovali podobné hodnoty AUC_{inf} upravené podľa dávky vo všetkých etnických skupinách, veľkosť vzorky však nemusela byť dostatočná na zistenie rozdielov vo farmakokinetike medzi rôznymi etnickými skupinami.

Vek

Farmakokinetika metylfenidátu nebola skúmaná u detí do 6 rokov. U detí vo veku 7-12 rokov sa po podaní metylfenidátu 18, 36 a 54 mg zistili nasledovné farmakokinetické parametre (priemer $\pm$ štandardná odchýlka): $C_{\max}$: $6,0 \pm 1,3$; $11,3 \pm 2,6$ a $15,0 \pm 3,8$ ng/ml, v uvedenom poradí; $T_{\max}$: $9,4 \pm 0,02$; $8,1 \pm 1,1$, $9,1 \pm 2,5$ h, v uvedenom poradí; $AUC_{0-11,5}$: $50,4 \pm 7,8$; $87,7 \pm 18,2$, $121,5 \pm 37,3$ ng.h/ml, v uvedenom poradí.

Renálna insuficiencia

S používaním metylfenidátu u pacientov s renálnou insuficienciou nie sú žiadne skúsenosti. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného metylfenidátu ľuďom bol metylfenidát extenzívne metabolizovaný, pričom približne 80 % rádioaktívne značeného liečiva sa vylúčilo v moči vo forme PPA. Keďže obličky nepredstavujú hlavnú cestu vylučovania metylfenidátu, renálna insuficiencia bude mať pravdepodobne len minimálny vplyv na farmakokinetiku metylfenidátu.

Hepatálna insuficiencia

S používaním metylfenidátu u pacientov s hepatálnou insuficienciou nie sú žiadne skúsenosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach sa pozoroval zvýšený počet malígnych tumorov pečene, ale iba pri samcoch myší. Nie je známy význam týchto pozorovaní pre ľudí.

Metylfenidát neovplyvňoval reprodukčnú výkonnosť alebo fertilitu pri nízkych násobkoch klinickej dávky.

Gravidita - embryonálny/fetálny vývoj

Metylfenidát sa nepovažuje za teratogénny pri potkanoch a králikoch. Fetálna toxicita (t.j. úplný úhyn vrhu) a toxicita matky sa pozorovala pri potkanoch pri dávkach toxických pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hypromelóza
makrogol
kyselina jantárová
stearát horečnatý
chlorid sodný
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
čierny oxid železitý (E172)

Filmový obal

acetylcelulóza
makrogol

Priehľadný povlak

hypromelóza
makrogol
kyselina fosforečná (na úpravu pH)

Farebný povlak

laktóza
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
triacetín
žltý oxid železitý (E172) (18 mg tableta)
červený oxid železitý (E172) (18 mg tableta, 27 mg a 54 mg tableta)
čierny oxid železitý (E172) (27 mg tableta)
indigokarmín (E132) (45 mg tableta)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša vrátane 2 nádobiek s vysúšadlom s polypropylénovým a HDPE detským bezpečnostným viečkom

Veľkosť balenia: 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním; 60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním (2x30) a 90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním (3x30)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s. r. o.
Prievozská 4D
821 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Balipre 18 mg: 78/0055/26-S
Balipre 27 mg: 78/0056/26-S
Balipre 36 mg: 78/0057/26-S
Balipre 45 mg: 78/0058/26-S
Balipre 54: mg 78/0059/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026