

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 18 mg metylfenidátium-chloridu, čo zodpovedá 15,57 mg metylfenidátu.

Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 36 mg metylfenidátium-chloridu, čo zodpovedá 31,13 mg metylfenidátu.

Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 54 mg metylfenidátium-chloridu, čo zodpovedá 46,7 mg metylfenidátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10,9 mg sacharózy.

Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 21,8 mg sacharózy.

Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 32,7 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Žltkasté až žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom 6,2 mm.

Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele až takmer biele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmermi 11,2 x 5,2 mm. Tabletú je možné rozdeliť na rovnaké dávky.

Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Červenkasté až červené, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmermi 13,3 x 6,3 mm. Tabletú je možné rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Porucha pozornosti sprevádzaná hyperaktivitou (ADHD, z angl. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)

Metylfenidát Neuraxpharm 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 odporúčaniami 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 jeden 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 prejavy a abnormálne EEG. Schopnosť učiť sa môže alebo nemusí byť ovplyvnená.

Liečba metylfenidátom 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 stimulant musí byť založené na starostlivom zhodnotení závažnosti príznakov dieťaťa. Metylfenidát sa má vždy používať podľa schválenej indikácie a podľa odporúčaní na 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 žiaden 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 Metylfenidátom Neuraxpharm, 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 srdcového rytmu. Komplexná anamnéza má dokumentovať súčasne podávané lieky, minulé a súčasné komorbidné zdravotné a psychické poruchy alebo príznaky, rodinnú anamnézu 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 potom najmenej každých 6 mesiacov.
- U detí sa má zaznamenávať výška, váha a chuť do jedla najmenej každých 6 mesiacov a viesť schéma rastu.
- U dospelých sa má zaznamenávať váha pravidelne.
- Vznik *de novo* alebo zhoršenie existujúcich psychických porúch sa má sledovať pri každej úprave dávky a potom najmenej každých 6 mesiacov a pri každej návšteve.

U pacientov treba sledovať riziko diverzie, nesprávneho použitia a zneužitia metylfenidátu.

Dávkovanie

Titrácia dávky

Na začiatku liečby metylfenidátom je potrebná opatrná titrácia dávky. Titrácia dávky sa má začať najnižšou možnou dávkou.

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

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

Maximálna denná dávka metylfenidátu u detí je 54 mg.
Maximálna denná dávka metylfenidátu u dospelých je 72 mg.

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí, ktoré v minulosti neboli liečené metylfenidátom: Metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním nemusí byť indikovaný u všetkých detí s ADHD syndrómom. U pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metylfenidátom, je možné považovať za dostatočné podávanie nižších dávok liekov obsahujúcich krátkodobo pôsobiaci metylfenidát. Je potrebná opatrná titrácia dávkovania ošetrovujúcim lekárom, aby sa zabránilo podávaniu zbytočne vysokých dávok metylfenidátu.

Odporučená úvodná dávka Metylfenidátu Neuraxpharm pre deti, ktoré v súčasnosti neužívajú metylfenidát alebo pre deti, ktoré v súčasnosti užívajú iné stimulanciá ako metylfenidát, je 18 mg jedenkrát denne.

Dospelí

Dávkovanie u dospelých, ktorí v minulosti neboli liečení metylfenidátom: Metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 liekových foriem obsahujúcich krátkodobo pôsobiaci metylfenidát. Je potrebná starostlivá titrácia dávky ošetrovujúcim lekárom, aby sa zabránilo zbytočne vysokým dávkam metylfenidátu. Odporučená úvodná dávka Metylfenidátu Neuraxpharm 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 Metylfenidátu Neuraxpharm 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 Metylfenidátu Neuraxpharm pri prechode z liečby inými liekmi obsahujúcimi metylfenidátium-chlorid

Predchádzajúca denná dávka metylfenidátium-chloridu	Odporučená dávka Metylfenidátu Neuraxpharm
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 skúšaníach. 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 dávky počas jedného mesiaca. Pri paradoxnom zhoršení príznakov alebo iných nežiaducich účinkoch je potrebné znížiť dávku 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

Metylfenidát Neuraxpharm sa užíva perorálne raz denne ráno.

Metylfenidát Neuraxpharm sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Metylfenidát Neuraxpharm sa musí prehltnúť vcelku a zapíť tekutinou, nesmie sa žuť, lámať ani drviť.

Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg/54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Tabletu je možné rozdeliť na rovnaké dávky. Metylfenidát Neuraxpharm sa musí prehltnúť vcelku a zapíť tekutinou, nesmie sa žuť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na metylfenidát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Glaukóm.
- Feochromocytóm.
- Počas liečby neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (inhibítory MAO), alebo minimálne 14 nasledujúcich dní od ukončenia liečby týmito liekmi, z dôvodu rizika vzniku hypertenznej krízy (pozri časť 4.5).
- Hypertyreoidizmus 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, zlyhávania srdca, artériová okluzívna choroba, angíny pectoris, hemodynamicky významného kongenitálneho ochorenia srdca, kardiomyopatie, infarktu myokardu, potenciálne život ohrozujúcich arytmií a kanálopatií (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. Pri zvažovaní liečby detí sa má posúdiť závažnosť a chronicita príznakov dieťaťa a robiť 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 skúšaníach. Liečba metylfenidátom nemá byť a nemusí byť celoživotná. 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 s obdobiami bez liečby kvôli zhodnoteniu funkčného stavu pacienta bez farmakoterapie. Odporúča sa minimálne raz ročne liečbu metylfenidátom prerušiť, aby sa zhodnotil stav dieťaťa (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 starostlivé 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 hrudi, 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 dospievajúcich nie sú známe. Nemožno vylúčiť možnosť klinických komplikácií v dôsledku účinkov pozorovaných v údajoch z klinických skúšaní, najmä ak 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 pulzovej frekvencie.** Pozri časť 4.3 pre stavy, pri ktorých je liečba metylfenidátom kontraindikovaná.

Kardiovaskulárny stav treba starostlivo sledovať. Krvný tlak a pulz sa má zaznamenávať do percentilových grafov pri každej úprave dávky, a potom najmenej 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 zväziť vyšetrenie kardiológom.

Užívanie metylfenidátu je kontraindikované pri niektorých existujúcich kardiovaskulárnych poruchách, **kým nie je k dispozícii posúdenie 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 používaní 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 chybami srdca, kardiomyopatiou, závažnými poruchami srdcového rytmu alebo inými závažnými srdcovými chorobami, ktoré môžu u nich spôsobiť zvýšenú citlivosť na sympatomimetické účinky stimulačných liečiv.

Dospelí

U dospelých užívajúcich na ADHD stimulujúce lieky v zvyčajných dávkach boli hlásené náhle úmrtia, cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu. Napriek tomu, že úloha stimulantov v týchto prípadoch u dospelých nie je známa, u dospelých je väčšia pravdepodobnosť výskytu závažných štrukturálnych srdcových abnormalít, kardiomyopatie, závažných abnormalít srdcového rytmu, ischemickej choroby srdca 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 stimulantov 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 diagnóza založená na vysokej miere suspekcie, môže umožniť urýchlené prerušenie užívania metylfenidátu a skorú liečbu. U pacienta, u ktorého sa počas liečby metylfenidátom objavia nové neurologické príznaky zodpovedajúce cerebrálnej ischemii, sa má zvážiť táto diagnóza. Tieto príznaky môžu zahŕňať závažnú bolesť hlavy, trpnutie, slabosť, paralýzu a poruchu koordinácie, zraku, reči, jazyka alebo pamäti.

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

Psychické poruchy

Psychické poruchy ako komorbidita pri ADHD sú časté a pri predpisovaní psychostimulancií ich 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, potom najmenej každých 6 mesiacov a pri každej návšteve; môže byť vhodné liečbu prerušiť.

Exacerbácia existujúcich psychotických alebo manických príznakov

Podanie metylfenidátu psychotickým pacientom môže 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. Ak sa takéto príznaky vyskytnú, treba brať ohľad na možnú kauzálnu súvislosť s metylfenidátom a môže byť vhodné liečbu prerušiť.

Agresívne alebo nepriateľské správanie

Objavenie 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 sledovať objavenie sa agresivity alebo zhoršenie agresívneho správania alebo nepriateľstva na začiatku liečby, pri každej úprave dávky, a potom najmenej 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 zväziť 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 primárneho psychického ochorenia a na možnú kauzálnu súvislosť s liečbou metylfenidátom. Môže byť potrebné liečiť základný psychický stav a zväziť možnosť prerušiť liečbu metylfenidátom.

Tiky

Metylfenidát sa spája s nástupom alebo exacerbáciou motorických alebo verbálnych tikov. Tiež bolo hlásené zhoršenie Tourettovho syndrómu. Treba zhodnotiť rodinnú anamnézu a pred začatím liečby metylfenidátom je u detí potrebné klinické vyšetrenie tikov alebo Tourettovho syndrómu. U pacientov sa má počas liečby metylfenidátom pravidelne sledovať vznik alebo zhoršenie tikov. **Pacientov treba sledovať pri každej úprave dávky, a potom najmenej 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 a u niektorých pacientov viedla úzkosť k prerušeniu liečby metylfenidátom. Použitiu metylfenidátu má predchádzať klinické zhodnotenie úzkosti, agitácie alebo napätia a u pacientov treba **pravidelne sledovať vznik alebo zhoršenie týchto symptómov počas liečby, pri každej úprave dávky, a potom najmenej 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 urýchlenia miešanej/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 sledovanie týchto pacientov (pozri vyššie „Psychické poruchy“ a časť 4.2). U pacientov treba sledovať príznaky pri každej úprave dávky, potom najmenej každých 6 mesiacov a pri každej návšteve.**

Rast

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

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

Počas liečby metylfenidátom sa má sledovať rast: má sa zaznamenávať výška, váha a chuť do jedla najmenej 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.

Záchvaty

U pacientov s epilepsiou sa má metylfenidát používať s opatrnosťou. Metylfenidát môže znižovať prah pre vznik konvulzií u pacientov s anamnézou záchvatov, u pacientov s predchádzajúcimi abnormalitami na EEG bez prítomnosti záchvatov a zriedkavo u pacientov bez anamnézy konvulzií a bez abnormalít na EEG. Ak sa zvýši frekvencia záchvatov alebo dôjde k novému nástupu záchvatov, 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 dlhotrvajúce alebo časté a bolestivé erekcie, by mali ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

Užívanie so sérotonínergickými liekmi

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

Zneužitie lieku, nesprávne užívanie a diverzia

U pacientov treba pozorne sledovať riziko diverzie, nesprávneho užívania a zneužívania metylfenidátu.

Metylfenidát sa má opatrne používať 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 opozičného vzťahu 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 metyľfenidátu

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

Skríning lieku

Tento liek obsahuje metyľfenidát, 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 metyľfenidátu u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou nie sú žiadne skúsenosti.

Hematologické účinky

Dlhodobá bezpečnosť liečby metyľfenidátom nie je úplne známa. V prípade leukopénie, trombocytopénie, anémie alebo iných zmien, vrátane tých, ktoré naznačujú závažné renálne alebo hepatálne poruchy, sa má zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Sacharóza

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Nie je známe, ako môže metyľfenidát ovplyvniť plazmatické koncentrácie iných súbežne podávaných liekov. Pri súbežnej liečbe metyľfenidátom a inými liečivami, najmä liečivami s úzkym terapeutickým oknom, sa odporúča opatrnosť.

Metyľfenidát nie je metabolizovaný cytochrómom P450 v klinicky významnom rozsahu. Nepredpokladá sa, že induktory alebo inhibítory cytochrómu P450 majú nejaký významný dopad na farmakokinetiku metyľfenidátu. Naopak, D- a L- enantioméry metyľfenidátu 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 sérotonínu). Pri začatí alebo ukončení kombinovanej liečby metylfenidátom môže byť potrebné upraviť dávkovanie týchto už užívaných liečiv a sledovať plazmatické koncentrácie liečiva (alebo, v prípade kumarínov, 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. Z toho dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby počas liečby abstinovali.

Užívanie so sérotonínergickými liekmi

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

Užívanie s halogénovými anestetikami

Počas chirurgických výkonov existuje riziko náhleho zvýšenia tlaku krvi. 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 dopamínergickými liekmi

Odporúča sa opatrnosť, keď sa metylfenidát podáva s dopamínergickými 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 kardiálnych 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 spontánných 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, ak lekár nerozhodne, že oddialenie liečby môže predstavovať väčšie riziko pre tehotenstvo.

Dojčenie

Metylfenidát sa vylučuje do materského mlieka. Na základe hlásení o odberoch vzoriek materského mlieka od piatich matiek mali koncentrácie metylfenidátu v materskom mlieku za následok dávky u dojčiat v rozsahu 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 potom, čo matka prerušila liečbu metylfenidátom, sa stav dieťaťa zlepšil a jeho hmotnosť sa zvýšila. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa.

Treba zvážiť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu metylfenidátom s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

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 závraty, ospalosť a poruchy zraku vrátane porúch akomodácie, diplopie a neostreho videnia. Môže mať 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.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje všetky nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií u detí, dospievajúcich a dospelých a zo spontánných hlásení po uvedení metylfenidátu na trh a tie, ktoré boli hlásené s inými liekovými formami metylfenidátium-chloridu. Ak boli frekvencie nežiaducich reakcií na metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním a na ostatné liekové formy metylfenidátu rozdielne, použila sa najvyššia frekvencia z oboch databáz.

Odhadovaná frekvencia:

veľmi časté	(≥ 1/10)
časté	(≥ 1/100 až < 1/10)
menej časté	(≥ 1/1000 až < 1/100)
zriedkavé	(≥ 1/10 000 až < 1/1000)

veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
 neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok					
	Frekvencia					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Nazofaryngitída, Infekcia horného dýchacieho traktu [#] , Sínusitída [#]				
Poruchy krvi a lymfatického systému					Anémia [†] , Leukopénia [†] , Trombocytopé- nia, Trombocytopenická purpura	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému			Reakcie z precitlive- nosti ako angioneuro- tický edém, Anafylaktic- ké reakcie, Opuch ušnice, Bulózne ochorenia, Exfoliatívne ochorenia, Urtikária, Pruritus, Vyrážky a Kožné erupcie			
Poruchy metabolizmu a výživy*		Anorexia, Znížená chuť do jedla [†] , Mierna redukcia prírastku hmotnosti a výšky pri dlhodobom užívaní u detí*				
Psychické poruchy*	Insom- nia, Nervozi ta	Emočná labilita, Agresivita*, Agitácia*, Úzkosť* [†] , Depresia* [#] , Podráždenosť, Nezvyčajné správanie, Výkyvy nálady, Tiky*, Počiatočná insomnia [#] , Depresívna nálada [#] , Pokles libida [#] , Napätie [#] , Bruxizmus [#] , Panický atak [#]	Psychotické poruchy*, Sluchové, zrakové alebo hmatové halucinácie* Hnev, Samovražed- né myšlienky*, Zmenená nálada, Nepokoj [†] , Plačlivosť, Zhoršenie existujúcich tikov alebo	Mánia* [†] , Dezorientácia, Porucha libida, Zmätenosť [†]	Pokus o samovraždu (vrátane dokonaných samovrážd)* [†] , Prechodná depresívna nálada*, Porucha myslenia, Apatia [†] , Repetitívne správanie, Nadmerné sústredenie sa na určitú činnosť	Bludy* [†] , Poruchy myslenia*, Závislosť. Prípady zneužívania a závislosti boli opísané častejšie s liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním.

			Tourettovho syndrómu*, Logorea, Hypervigilancia, Poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty, Dyskinéza, Psychomotorická hyperaktivita, Somnolencia, Parestézie [#] , Tenzná bolesť hlavy [#]	Sedácia, Tremor [†] , Letargia [#]		Konvulzie, Choreoatetoidné pohyby, Reverzibilný ischemický neurologický deficit, Neuroleptický malígny syndróm (NMS; prípady boli nedostatočne zdokumentované a vo väčšine prípadov pacienti užívali aj iné lieky, úloha metylfenidátu nie je jasná.)	Cerebrovaskulárne poruchy* [†] (vrátane vaskulitídy, cerebrálnych hemorágií, cerebrovaskulárnych príhod, cerebrálnej arteritídy, cerebrálnej oklúzie), Záchvat typu grand mal*, Migréna [†] , Dysfémia
Poruchy oka		Porucha akomodácie [#]	Neostré videnie [†] , Suché oko [#]	Problémy so zrakovou akomodáciou, Porucha videnia, Diplopia		Mydriáza
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo [#]				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*		Arytmia, Tachykardia, Palpitácie	Bolesť na hrudníku	<i>Angina pectoris</i>	Zastavenie srdca, Infarkt myokardu	Supraventrikulárna tachykardia, Bradykardia, Ventrikulárne extrasystoly [†] , Extrasystoly [†]
Poruchy ciev*		Hypertenzia	Návaly horúčavy [#]		Cerebrálna arteritída a/alebo oklúzia, Pocit chladu na periférii [†] , Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, Orofaryngeálna bolesť	Dyspnoe [†]			Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť hornej časti brucha, Hnačka, Nauzea [†] , Abdominálny diskomfort, Vracanie, Sucho v ústach [†] ,	Zápcha [†]			

		Dyspepsia [#]				
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšenie alanínaminotransferázy [#]	Zvýšenie pečenných enzýmov		Porucha funkcie pečene, vrátane akútneho zlyhania pečene a hepatálnej kómy, Zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, Zvýšenie bilirubínu v krvi [†]	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, Pruritus, Vyrážka, Urtikária, Hyperhidróza [†]	Angioneurotický edém, Bulózne ochorenia, Exfoliatívne ochorenia	, Makulárna vyrážka, Erytém	Multiformný erytém, Exfoliatívna dermatitída, Fixovaná lieková erupcia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia, Stuhnutie svalov [#] , Svalové spazmy [#]	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, Retardácia rastu pri dlhodobej liečbe u detí*, Únava [†] , Podráždenosť [#] , Pocity nervozity [#] , Asténia [#] , Smäd [#]	Bolesť na hrudníku		Náhla srdcová smrť*	Neprijemný pocit na hrudi [†] , Hyperpyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zmeny tlaku krvi a srdcového rytmu (zvyčajne zvýšenie)*, Pokles hmotnosti*	Srdcový šelest*		Zníženie počtu trombocytov, Odchýlky od normálneho počtu leukocytov	

* Pozri časť 4.4.

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

† Nežiaduca lieková reakcia z klinických skúšaní u dospelých pacientov, ktorá bola hlásená s vyššou frekvenciou ako u detí a dospievajúcich.

^ 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, záškľby svalov, kŕče (po ktorých môže nastať kóma), eufóriu, zmätenosť, halucinácie, delírium, potenie, návaly horúčavy, bolesti hlavy, zvýšenie telesnej teploty, tachykardiu, palpitácie, srdcové arytmie, hypertenziu, mydriázu a suchosť slizníc.

Liečba

Špecifické antidotum pri predávkovaní 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 výrazného zvýšenia telesnej teploty môže byť potrebné externé chladiace opatrenia.

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 stimulant centrálného nervového systému. Mechanizmus jeho účinku pri ADHD nie je známy. Predpokladá sa, že metylfenidát inhibuje spätné vychytávanie noradrenalinu 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

Deti

V pivotných klinických štúdiách sa metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním hodnotil u 321 pediatrických pacientov, ktorí boli stabilizovaní metylfenidátom v liekových formách s okamžitým uvoľňovaním a u 95 pediatrických pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metylfenidátom v liekových formách s okamžitým uvoľňovaním.

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov sa preukázalo, že účinky metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním pretrvávajú až 12 hodín po jednorazovom rannom podaní.

Dospelí

Krátkodobá účinnosť metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 72 mg/deň, ale nie metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo (štúdia 1: -10,6 pre metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním oproti -6,8 pre placebo; štúdia 2: -16,9 pre metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním oproti -12,0 pre placebo). V tretej štúdii s flexibilnou dávkou (štúdia 3) metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 dlhobodej štúdii trvajúcej 48 týždňov sa u dospelých s ADHD, ktorí dostávali metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním hodnotila v 52-týždňovej otvorenej štúdii u osôb, ktoré predtým absolvovali krátkodobú placebom kontrolovanú štúdiu a krátkodobé otvorené predĺženie. Dospelí s ADHD, ktorí dostávali metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 sa dosiahnu približne 6-8 hodín po podaní, po nich koncentrácia metylfenidátu postupne klesá. Metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním podávaný jedenkrát denne minimalizuje kolísanie medzi maximálnymi koncentraciami na konci dávkovacieho intervalu (trough), ktoré sa spája s podaním metylfenidátu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním trikrát denne. Rozsah absorpcie metylfenidátu vo forme tablet s predĺženým uvoľňovaním podávaných jedenkrát denne je porovnateľný s bežnými liekmi s okamžitým uvoľňovaním.

Po podaní 18 mg metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, čo naznačuje, že nedochádza k významnejšej akumulácii liečiva. Hodnoty AUC a $t_{1/2}$ po opakovanom podávaní jedenkrát denne sú podobné ako po prvej dávke 18 mg metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Po podaní metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v jednorazových dávkach od 18 mg 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním dospelým pacientom bol približne 3,5 h. Úroveň väzby metylfenidátu a jeho metabolitov na proteíny je približne 15 %. Zdanlivý distribučný objem metylfenidátu je približne 13 l/kg.

Biotransformácia

U ľudí sa metylfenidát metabolizuje prevažne prostredníctvom deesterifikácie na kyselinu alfa-fenyl-piperidínoctovú (PPA, ktorej koncentrácie sú približne 50-krát vyššie ako koncentrácie nezmeneného liečiva). Táto látka má len minimálnu, prípadne žiadnu farmakologickú aktivitu. U dospelých sa zistila podobná premena metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním podávaného raz denne na PPA ako pri podávaní metylfenidátu trikrát denne. Metabolizmus metylfenidátu po jednorazovom podaní metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním je podobný ako po jeho opakovanom podávaní jedenkrát denne.

Eliminácia

Polčas eliminácie metylfenidátu po podaní metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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-piperidínoctová (60-90 %).

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním po raňajkách s vysokým obsahom tuku alebo nalačno.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

U zdravých dospelých osôb sa po podaní metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním nebola skúmaná u detí do 6 rokov. U detí vo veku 7-12 rokov sa po podaní metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Hepatická insuficiencia

S používaním metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s hepatickou 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 u samcov myší. Nie je známy význam týchto pozorovaní pre ľudí.

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

Gravidita - embryonálny/fetálny vývin

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

zrnený cukor (sacharóza, kukuričný škrob)
hypromelóza
mastenec
etylcelulóza
hydroxypropylcelulóza
trietylcitrát
acetátosukcinát hypromelózy
sodná soľ karmelózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý (Ph.Eur.)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
kyselina chlorovodíková (úprava pH)

Obal tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastenec
oxid titaničitý
kyselina chlorovodíková (úprava pH)
Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním: žltý oxid železitý
Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním: červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom.

Veľkosti balenia:

28 alebo 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1
110 00 Praha 1 – Nové Město
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metylfenidát Neuraxpharm 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 78/0142/20-S
Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 78/0143/20-S
Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 78/0144/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júla 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. októbra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025