

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Concerta 18 mg: Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 18 mg metylfenidátium-chloridu.
Concerta 36 mg: Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 36 mg metylfenidátium-chloridu.
Concerta 54 mg: Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 54 mg metylfenidátium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Concerta 18 mg: Jedna tableta obsahuje 6,5 mg laktózy.

Concerta 36 mg: Jedna tableta obsahuje 16,7 mg laktózy.

Concerta 54 mg: Jedna tableta obsahuje 7,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Concerta 18 mg: Žlté tablety v tvare kapsuly s potlačou čiernym atramentom „alza 18“ na jednej strane.

Concerta 36 mg: Biele tablety v tvare kapsuly s potlačou čiernym atramentom „alza 36“ na jednej strane.

Concerta 54 mg: Hnedočervené tablety v tvare kapsuly s potlačou čiernym atramentom „alza 54“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Concerta je indikovaná 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 dospelých alebo psychiater pre dospelých.

Špeciálne diagnostické hľadiská pre ADHD u detí

Diagnóza sa má stanoviť v súlade so súčasnými kritériami DSM alebo smernicami v MKCH 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 poškodená.

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 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 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 Concertou, 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 (nelegálnej distribúcie), nesprávneho použitia a zneužitia metylfenidátu.

Titrácia dávky

Na začiatku liečby metylfenidátom je potrebná opatrná titrácia dávkovania. 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 Concerty u detí je 54 mg.

Maximálna denná dávka Concerty u dospelých je 72 mg.

Dávkovanie

Deti

Dávkovanie u detí, ktoré v minulosti neboli liečené metylfenidátom: Concerta nemusí byť indikovaná 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 dávkovania ošetrovujúcim lekárom, aby sa zabránilo podávaniu zbytočne vysokých dávok metylfenidátu. Odporučená úvodná dávka Concerty 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: Concerta nemusí byť indikovaná 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 Concerty pre dospelých, ktorí v súčasnosti neužívajú metylfenidát, alebo pre dospelých, ktorí v súčasnosti užívajú iné stimulanciá ako metylfenidát, je 18 mg jedenkrát denne.

Dávkovanie u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú metylfenidát: Odporučená úvodná dávka Concerty 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 Concerty pri prechode z liečby inými liekmi obsahujúcimi metylfenidátium-chlorid

Predchádzajúca denná dávka metylfenidátium-chloridu	Odporučená dávka lieku Concerta
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 liečbu metylfenidátom počas dlhšej doby (viac ako 12 mesiacov), musí priebežne prehodnocovať dlhodobý prínos lieku pre individuálneho pacienta s obdobiami bez medikácie 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 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. Concerta sa neskúmala 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

Concerta je na perorálne použitie raz denne ráno.

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

Concerta sa musí prehĺtnúť vcelku a zapiť, nesmie sa pritom rozhrýzť, deliť ani drviť (pozri časť 4.4).

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)
- 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, zlyhania srdca, oklúzie artérie, angíny, hemodynamicky významného kongenitálneho ochorenia srdca, 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 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 chronicitu 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 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, preludy, podráždenosť, nedostatok spontánnosti, príznaky z vynechania lieku a neprimeranú perseveráciu.

Lekár, ktorý zvolí liečbu metylfenidátom počas dlhšej doby (viac ako 12 mesiacov), má priebežne prehodnocovať dlhodobý prínos lieku pre individuálneho pacienta s obdobiami bez medikácie 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. Concerta sa neskúmala 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 štúdií s metylfenidátom u detí a adolescentov 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 pulzovej frekvencie.** Pozri časť 4.3 pre stavy, pre ktoré 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 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 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 stimulansu.

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 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, súčasné užívanie liekov, ktoré zvyšujú krvný tlak) sa majú po začatí liečby metylfenidátom pri každej návšteve posúdiť neurologické známky a príznaky.

Zdá 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. Skorá diagnostika, založená na vysokom indexe podozrenia, môže umožniť urýchlené prerušenie užívania metylfenidátu a skorú liečbu. U akéhokoľvek pacienta, u ktorého sa počas liečby metylfenidátom objavujú nové neurologické príznaky zodpovedajúce cerebrálnej ischemii, sa má zvážiť diagnóza. Tieto príznaky môžu zahŕňať závažnú bolesť hlavy, znecitlivenie, slabosť, paralýzu a poruchu koordinácie, zraku, reči, jazyka alebo pamäti.

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

Psychické poruchy

Komorbidity 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, 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 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 preludy) alebo mánia spôsobené užívaním metylfenidátu vo zvyčajných dávkach (pozri časť 4.8). Ak sa takéto príznaky vyskytnú, treba brať ohľad na možnú príčinnú úlohu metylfenidátu 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 zaznamenávajú 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 objavujú samovražedné úmysly alebo správanie počas liečby ADHD, majú byť okamžite vyšetrení svojím lekárom. Treba brať ohľad na exacerbáciu základného psychického stavu a na možnú príčinnú úlohu liečby 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 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. U niektorých pacientov viedla úzkosť k prerušeniu liečby metylfenidátom. Použitie 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 opatnosťou 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 hrozbe novej precipitácie 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 sú predmetom priebežného hodnotenia.

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.

Krče

U pacientov s epilepsiou sa má metylfenidát používať s opatnosťou. Metylfenidát môže znižovať prah pre vznik kŕčov u pacientov s anamnézou kŕčov, u pacientov s predchádzajúcimi abnormalitami na EEG bez prítomnosti kŕčov a zriedkavo u pacientov bez anamnézy kŕčov a bez abnormalít na EEG. Ak sa zvýši frekvencia kŕčov alebo sa kŕče objavia, 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 serotonergnými liekmi

Po súbežnom užívaní metylfenidátu a serotonergných liekov bol hlásený serotonínový syndróm. Ak je súbežné užívanie metylfenidátu a serotonergných liekov opodstatnené, je dôležité, aby boli včas rozpoznané príznaky serotonínového syndrómu. Tieto príznaky môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómnou instabilitu (napr. tachykardia, nestály tlak krvi, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzea, vracanie, diareja). 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 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 pre poruchu užívania liečiva (napríklad komorbidná porucha nerespektovania 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 demaskovať 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.

Pomocné látky v Concerte

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

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

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.

Monitorovanie hladiny lieku

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 (pozri časť 4.8).

Možnosť vzniku gastrointestinálnej obštrukcie

Keďže tableta Concerty 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 Concertu užívať len pacienti, ktorí dokážu prehltnúť celú tabletu. Pacientov je potrebné informovať o tom, že Concerta sa musí prehltnúť celá 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.

Zvýšený vnútroočný tlak a glaukóm

Boli hlásené prípady zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) a glaukómu (vrátane glaukómu s otvoreným uhlom a glaukómu s uzavretým uhlom), ktoré boli spojené s liečbou metylfenidátom (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade výskytu príznakov naznačujúcich zvýšený VOT a glaukóm. Ak sa zvýši VOT, je potrebné poradiť sa s oftalmológom a zvážiť ukončenie liečby metylfenidátom (pozri časť 4.3). Odporúča sa oftalmologické sledovanie pacientov s anamnézou zvýšeného VOT.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Nie je známe, ako môže metylfenidát ovplyvniť plazmatické koncentrácie iných súčasne podávaných liekov. Pri súčasnej liečbe metylfenidátom a 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 hladiny lieku (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 liekmi, 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 Concerty. Klinický význam tohto zistenia na expozíciu metylfenidátu po perorálnom požití Concerty v kombinácii s alkoholom nie je známy. Z toho dôvodu je potrebné pacientov poučiť, aby počas liečby abstinovali.

Užívanie so serotonergnými liekmi

Po súbežnom užívaní metylfenidátu a serotonergných liekov bol hlásený serotonínový syndróm. Ak je súbežné užívanie metylfenidátu a serotonergných 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 centrálnie účinkujúcimi alfa-2 agonistami (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 centrálnie účinkujúcimi alfa-2 agonistami nebola systematicky vyhodnocovaná.

Užívanie s dopaminergnými liekmi

Odporúča sa opatrnosť, keď sa metylfenidát podáva s dopaminergnými liekmi, vrátane antipsychotík. Keďže hlavným pôsobením metylfenidátu je zvyšovanie extracelulárnych hladín 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 metylfenydátu 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 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 materského mlieka. Na základe hlásení odberu vzorky materského mlieka od piatich matiek mali koncentrácie metylfenidátu v materskom mlieku za následok dávky u dojčiat od 0,16 % do 0,7 % materskej dávky upravenej na základe hmotnosti a pomer mlieka k materskej plazme v rozpätí od 1,1 do 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.

Treba zvážiť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/zamietnuť 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 z postmarketingových spontánnych hlásení s Concertou a tie, ktoré boli hlásené s inými liekovými formami metylfenidátium-chloridu. Ak boli frekvencie nežiaducich reakcií na Concertu 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 (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 [†] , Trombocyto- pénia, Trombocyto- penická 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 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, Ner- vozita	Emočná labilita, Agresivita*, Vzrušenie*, Úzkosť* [†] , Depresia* [#] , Podráždenosť, Abnormálne správanie, Výkyvy nálady, Tiky*, Počiatočná insomnia [#] , Depresívna nálada [#] , Pokles libida [#] , Napätie [#] , Bruxizmus [^] , Záchvaty paniky [#]	Psychotické poruchy*, Sluchové, zrakové alebo hmatové halucinácie* Hnev, Samovra- žedné myšlienky*, Zmenená nálada, Nepokoj [†] , Plačlivosť, Zhoršenie existujúcich tikov alebo Tourettovho	Mánia* [†] , Dezorientácia, Porucha libida, Stav zmätenosti [†] , Obsedantno- kompulzívne poruchy (vrátane trichotilomá- nie a dermati- lománie)	Pokus o samovraž- du (vrátane dokonaných samovrážd)* [†] , Prechodná depresívna nálada*, Abnormálne myšlienky, Apatia [†]	Bludy* [†] , Poruchy myslenia*, Závislosť. Prípady zneužívania a závislosti boli opísané častejšie s liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním.

			syndrómu*, Logorea, Hypervigilancia, Poruchy spánku			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty, Dyskinéza, Psychomotorická hyperaktivita, Somnolencia, Parestézia [#] , Tenzná bolesť hlavy [#]	Sedácia, Tremor [†] , Letargia [#]		Konvulzia, Choreoatetoidné pohyby, Reverzibilný ischemický neurologický deficit, Neuroleptický malígný 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, Poškodenie zraku, Diplopia		Mydriáza, Zvýšený vnútroočný tlak, Glaukóm
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	Návaly horúčavy [#]		Cerebrálna arteritída a/alebo oklúzia, Periférny chlad [†] , Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, Orofaryngeálna bolesť	Dyspnoe [†]			Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť hornej časti brucha, Diareja, Nauzea [†] , Abdominálny diskomfort,	Zápcha [†]			

		Vracanie, Sucho v ústach [†] , Dyspepsia [#]				
Poruchy pečene a žľových ciest		Zvýšenie alanínaminotransferázy [#]	Zvýšenie pečňových enzýmov		Abnormálna funkcia 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 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, Retardácia rastu pri dlhodobej liečbe u detí*, Únava [†] , Podráždenosť [#] , Pocit nervozity [#] , Asténia [#] , Smäd [#]	Bolesť na hrudníku		Náhla srdcová smrť*	Pocit ťažoby 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.

† Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní u dospelých pacientov, ktoré boli hlásené 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 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 výrazného zvýšenia telesnej teploty 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: centrálné 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 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 Concerta hodnotila 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 Concerty pretrvávajú až 12 hodín po jednorazovom rannom podaní.

Dospelí

Krátkodobá účinnosť Concerty 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. Concerta sa hodnotila 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 preukázala Concerta 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 preukázala Concerta 72 mg/deň, ale nie Concerta 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 Concerty oproti placebo (štúdia 1: -10,6 pre Concertu oproti -6,8 pre placebo; štúdia 2: -16,9 pre Concertu oproti -12,0 pre placebo). V tretej štúdii s flexibilnou dávkou (štúdia 3) Concerta preukázala 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 Concertou 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 Concertou 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 Concertou ako v skupine s placebom ($p = 0,0063$). Priemerný rozdiel LS (95 % CI) oproti placebo bol -3,9 (-6,6; -1,1).

Dospelí liečení Concertou 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 Concertou 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 Concertu 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 Concertu 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 Concerta hodnotila v 52-týždňovej otvorenej štúdii u osôb, ktoré predtým absolvovali krátkodobú placebom kontrolovanú štúdiu a krátkodobé otvorené predĺženie. Dospelí s ADHD, ktorí dostávali Concertu 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 Concerty 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 hladiny metylfenidátu postupne klesajú. Concerta podávaná jedenkrát denne minimalizuje kolísanie medzi maximálnymi hladinami liečiva a hladinami liečiva na konci dávkovacieho intervalu, ktoré sa spája s podaním metylfenidátu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním trikrát denne. Rozsah absorpcie Concerty podávanej jedenkrát denne je porovnateľný s bežnými liekmi s okamžitým uvoľňovaním.

Po podaní Concerty 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 Concerty jedenkrát denne, čo naznačuje, že nedochádza k významnejšej akumulácii lieku. Hodnoty AUC a $t_{1/2}$ po opakovanom podávaní jedenkrát denne sú podobné ako po prvej dávke lieku Concerta 18 mg.

Po podaní Concerty 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 hladín. Polčas metylfenidátu po perorálnom podaní Concerty 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 hladiny sú približne 50-krát vyššie ako hladiny nezmenenej látky). Táto látka má len minimálnu, prípadne žiadnu farmakologickú aktivitu. U dospelých sa zistil podobný metabolizmus Concerty podávanej raz denne na PPA ako pri podávaní metylfenidátu trikrát denne. Metabolizmus metylfenidátu po jednorazovom podaní Concerty je podobný ako po jeho opakovanom podávaní jedenkrát denne.

Eliminácia

Polčas eliminácie metylfenidátu po podaní Concerty 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 % rádioaktivity zachytilo v moči. Hlavným metabolitom v moči bola PPA, predstavujúca približne 80 % z podanej dávky.

Vplyv potravy

U pacientov sa nezistili žiadne rozdiely farmakokinetiky a farmakodynamiky pri podaní Concerty po výdatných raňajkách alebo nalačno.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

U zdravých dospelých osôb sa po podaní Concerty 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 Concertu sa pozorovali podobné hodnoty AUC_{inf} upravené podľa dávky vo všetkých etnických skupinách. Na druhej strane, veľkosť vzorky nemusela byť dostatočná na zistenie rozdielov farmakokinetiky medzi rôznymi etnickými skupinami.

Vek

Farmakokinetika Concerty nebola skúmaná u detí do 6 rokov. U detí vo veku 7-12 rokov sa po podaní Concerty 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 Concerty u pacientov s renálnou insuficienciou nie sú žiadne skúsenosti. Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného metylfenidátu ľudom bol metylfenidát extenzívne metabolizovaný, pričom približne 80 % rádioaktivity sa vylúčilo v moči vo forme PPA. Keďže obličky nepredstavujú hlavnú cestu vylučovania metylfenidátu, renálna insuficiencia bude mať pravdepodobne len minimálny vplyv na farmakokinetiku Concerty.

Hepatálna insuficiencia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

V štúdiách karcinogenity s potkanmi a myšami 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 vývoj

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

butylhydroxytoluén (E 321)
acetát celulózy
hypromelóza (E 464)

koncentrovaná kyselina fosforečná
poloxamér 188
polyetylénoxid 200K, 7000K
povidón K29-32
chlorid sodný
kyselina stearová
kyselina jantárová
čierny oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172, prítomný len v 54 mg tabletách)

Obal tablety

žltý oxid železitý (E 172, prítomný len v 18 mg a 54 mg tabletách)
červený oxid železitý (E 172, prítomný len v 54 mg tabletách)
hypromelóza (E 464)
monohydrát laktózy
kyselina stearová (prítomná len v 18 mg tabletách)
oxid titaničitý (E 171)
triacetín

Priehľadný obal

karnaubský vosk
hypromelóza (E 464)
makrogol 400

Atramentová potlač

čierny oxid železitý (E 172)
hypromelóza (E 464)
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávať dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polypropylénu vysokej hustoty (HDPE) s bezpečnostným polypropylénovým uzáverom, s priloženým jedným alebo dvoma vysušadlami s obsahom silikagélu.

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 vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Johnson & Johnson s.r.o.
Karadžičova 12
821 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 78/0126/08-S
Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 78/0127/08-S
Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 78/0128/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. apríla 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. decembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026