

## 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 a maximálne 3,9 mg sodíka.

*Metylfenidát Neuraxpharm 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 21,8 mg sacharózy a maximálne 7,7 mg sodíka.

*Metylfenidát Neuraxpharm 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 32,7 mg sacharózy a maximálne 11,6 mg sodíka.

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 s poruchou pozornosti sprevádzanou hyperaktivitou (ADHD), ak sú ostatné liečebné opatrenia nedostatočné. Liečba musí prebiehať pod dozorom odborníka na poruchy správania 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. Diagnózu nemožno stanoviť výlučne na základe prítomnosti jedného alebo viacerých príznakov.

Špecifická etiológia tohto syndrómu nie je známa a na diagnostiku ochorenia neexistuje iba 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.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### **Liečba sa musí začať pod dozorom odborníka na poruchy správania u detí a/alebo dospelých.**

#### Skríning pred začatím liečby

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.

Má sa zaznamenávať výška, váha a chuť do jedla najmenej každých 6 mesiacov a viesť schéma rastu. 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 je 54 mg.

*Dávkovanie u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metylfenidátom:* Klinické skúsenosti s použitím metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sú u týchto pacientov obmedzené (pozri časť 5.1). 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. Odporúčaná úvodná dávka Metylfenidátu Neuraxpharm pre pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú metylfenidát alebo pre pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú iné stimulanty ako metylfenidát, je 18 mg jedenkrát denne.

*Dávkovanie u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú metylfenidát:* Odporúčaná úvodná dávka Metylfenidátu Neuraxpharm pre pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú metylfenidát trikrát denne v dávkach 15-45 mg/deň, je uvedená v tabuľke 1. Odporúčané dávkovanie je založené na aktuálnom režime dávkovania a na klinickom posúdení.

**Tabuľka 1**  
**Odporúčené dávkovanie Metylfenidátu Neuraxpharm pri prechode z liečby inými liekmi obsahujúcimi metylfenidátium-chlorid**

<b>Predchádzajúca denná dávka metylfenidátium-chloridu</b>	<b>Odporúčaná dávka Metylfenidátu Neuraxpharm</b>
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

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

### Dlhodobé užívanie (viac ako 12 mesiacov) u detí a dospelých

Bezpečnosť a účinnosť dlhodobého podávania metylfenidátu sa systematicky nehodnotila v kontrolovaných skúšaníach. Liečba metylfenidátom nemá byť a nemusí byť neobmedzená. Liečba metylfenidátom sa zvyčajne môže ukončiť počas puberty alebo po jej skončení. Lekár, ktorý u detí a dospelých 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 dieťaťa (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.

### Dospelí

U dospievajúcich, u ktorých príznaky pretrvávajú do dospelosti a u ktorých sa preukázal jasný prínos liečby, môže byť vhodné pokračovať v liečbe do dospelosti. Z začať liečbu Metylfenidátom Neuraxpharm u dospelých však nie je vhodné (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Starší pacienti

Metylfenidát sa nemá používať u starších pacientov. Bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná.

#### 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 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

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

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

Metylfenidát Neuraxpharm sa užíva raz denne ráno.

### **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 kanálopátii (poruchy spôsobené nefunkčnosťou iónových kanálov).
- Existujúce cerebrovaskulárne poruchy, cerebrálna aneurizma, vaskulárne abnormality vrátane vaskulitídy alebo cievnej mozgovej príhody.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

#### Dlhodobé užívanie (viac ako 12 mesiacov) u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť dlhodobého podávania metylfenidátu sa systematicky nehodnotila v kontrolovaných skúšaníach. Liečba metylfenidátom nemá byť a nemusí byť celoživotná. Liečba metylfenidátom sa zvyčajne môže ukončiť počas puberty alebo po jej skončení. U pacientov na dlhodobejši liečbe (t.j. viac ako 12 mesiacov) treba podľa návodu v častiach 4.2 a 4.4 priebežne

starostlivo sledovať kardiovaskulárny stav, rast, 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 u detí a dospelých s ADHD 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 (najlepšie počas školských prázdnin). Zlepšenie stavu je možné udržať, aj pokiaľ je liečba dočasne alebo trvale prerušená.

#### Použitie u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená pre začatie liečby u dospelých alebo pre bežné pokračovanie liečby za hranicu 18 rokov. V prípade, že ukončenie liečby nebolo úspešné, keď dospelý pacient dosiahol 18 rokov, môže byť potrebné pokračovať v liečbe do dospelosti. Potreba ďalšej liečby u týchto pacientov sa má pravidelne posudzovať a každoročne prehodnotiť.

#### Použitie u starších pacientov

Metylfenidát sa nemá používať u starších pacientov. Bezpečnosť a účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná.

#### 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 kardiológického 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 dospelých 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. Krátkodobé a dlhodobé klinické dôsledky tohto účinku na kardiovaskulárny systém u detí a dospelých 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.**

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

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

U detí, z ktorých niektoré 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 detí alebo dospelých 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.

#### Nesprávne užitie lieku a kardiovaskulárne príhody

Nesprávne užitie stimulantov centrálného nervového systému sa môže spájať s náhlym 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 hemiplégiou.**

#### Psychické poruchy

Psychické poruchy ako komorbidita pri ADHD sú časté a pri predpisovaní psychostimulancií ich treba vziať do úvahy. 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 detí a dospelých 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 zvážiť prerušenie liečby.

#### Samovražedné sklony

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

### Tiky

Metylfenidát sa spája s nástupom alebo exacerbáciou motorických alebo verbálnych tikov. Tiež bolo hlásené zhoršenie Tourettovho syndrómu. 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.

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.

### 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 vzdoru alebo porucha správania a bipolárna porucha), zneužívanie liečiva v minulosti alebo súčasnosti. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri emočne labilných pacientoch, napríklad u pacientov s drogovou závislosťou alebo alkoholizmom v anamnéze, pretože títo pacienti si môžu zvyšovať dávku z vlastnej iniciatívy.

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

#### Ukončenie liečby

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

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

#### Únava

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

#### Voľba liekovej formy s obsahom metylfenidátu

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

#### Skríning lieku

Tento liek obsahuje metylfenidát, ktorý môže spôsobiť falošne pozitívne laboratórne testy na amfetamíny, hlavne pri stanovení imunotestom.

#### Renálna alebo hepatálna insuficiencia

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

#### Hematologické účinky

Dlhodobá bezpečnosť liečby metylfenidátom 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.

#### Pomocné látky:

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

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 metylfenidát ovplyvniť plazmatické koncentrácie iných súbežne podávaných liekov. Pri súbežnej liečbe metylfenidátom a inými liečivami, najmä liečivami s úzkym terapeutickým oknom, sa odporúča opatrnosť.

Metylfenidát nie je metabolizovaný cytochrómom P450 v klinicky významnom rozsahu. Nepredpokladá sa, že induktry 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 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 alfa<sub>2</sub>-receptorov (napr. klonidín)*

Dlhodobá bezpečnosť užívania metylfenidátu v kombinácii s klonidínom alebo inými centrálné účinkujúcimi agonistami alfa<sub>2</sub>-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 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, 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 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 ukončiť/prerušiť liečbu metylfenidátom s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

### Fertilita

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 neostrého 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 spontánnych 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.

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
<b>Infekcie a nákazy</b>		Nazofaryngitída, Infekcia horného dýchacieho traktu <sup>#</sup> , Sínusitída <sup>#</sup>				
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>					Anémia <sup>†</sup> , Leukopénia <sup>†</sup> , Trombocytopénia, Trombocytopenická purpura	Pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Reakcie z precitlivosti ako angioneurotický edém, Anafylaktické reakcie, Opuch ušnice, Bulózne ochorenia, Exfoliatívne ochorenia, Urtikária, Pruritus, Vyrážky a Kožné erupcie			
<b>Poruchy metabolizmu a výživy*</b>		Anorexia, Znížená chuť do jedla <sup>†</sup> , Mierna redukcia prírastku hmotnosti a výšky pri dlhodobom užívaní u detí*				
<b>Psychické poruchy*</b>	Insomnia, Nervozita	Emočná labilita, Agresivita*, Agitácia*, Úzkosť* <sup>†</sup> , Depresia** <sup>#</sup> , Podráždenosť, Nezvyčajné správanie, Výkyvy nálady, Tiky*, Počiatočná insomnia <sup>#</sup> , Depresívna nálada <sup>#</sup> , Pokles libida <sup>#</sup> , Napätie <sup>#</sup> , Bruxizmus <sup>^</sup> , Panický atak <sup>#</sup>	Psychotické poruchy*, Sluchové, zrakové alebo hmatové halucinácie* Hnev, Samovražedné myšlienky*, Zmenená nálada, Nepokoj <sup>†</sup> , Plačlivosť, Zhoršenie existujúcich tikov alebo Tourettovho syndrómu*, Logorea,	Mánia* <sup>†</sup> , Dezorientácia, Porucha libida, Zmätenosť <sup>†</sup>	Pokus o samovraždu (vrátane dokonaných samovrážd)* <sup>†</sup> , Prechodná depresívna nálada*, Porucha myslenia, Apatia <sup>†</sup> , Repetitívne správanie, Nadmerné sústredenie sa na určitú činnosť	Bludy* <sup>†</sup> , Poruchy myslenia*, Závislosť. Prípady zneužívania a závislosti boli opísané častejšie s liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním.

			Hypervigilancia, Poruchy spánku			
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závraty, Dyskinéza, Psychomotorická hyperaktivita, Somnolencia, Parestézie <sup>#</sup> , Tenzná bolesť hlavy <sup>#</sup>	Sedácia, Tremor <sup>†</sup> , Letargia <sup>#</sup>		Konvulzie, 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* <sup>†</sup> (vrátane vaskulitídy, cerebrálnych hemorágií, cerebrovaskulárnych príhod, cerebrálnej arteritídy, cerebrálnej oklúzie), Záchvat typu grand mal*, Migréna <sup>†</sup> , Dysfémia
<b>Poruchy oka</b>		Porucha akomodácie <sup>#</sup>	Neostré videnie <sup>†</sup> , Suché oko <sup>#</sup>	Problémy so zrakovou akomodáciou, Porucha videnia, Diplopia		Mydriáza
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo <sup>#</sup>				
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti*</b>		Arytmia, Tachykardia, Palpitácie	Bolesť na hrudníku	<i>Angina pectoris</i>	Zastavenie srdca, Infarkt myokardu	Supraventrikulárna tachykardia, Bradykardia, Ventrikulárne extrasystoly <sup>†</sup> , Extrasystoly <sup>†</sup>
<b>Poruchy ciev*</b>		Hypertenzia	Návaly horúčavy <sup>#</sup>		Cerebrálna arteritída a/alebo oklúzia, Pocit chladu na periférii <sup>†</sup> , Raynaudov fenomén	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Kašeľ, Orofaryngeálna bolesť	Dyspnoe <sup>†</sup>			Epistaxa
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Bolesť hornej časti brucha, Hnačka, Nauzea <sup>†</sup> , Abdominálny diskomfort, Vracanie, Sucho v ústach <sup>†</sup> , Dyspepsia <sup>#</sup>	Zápcha <sup>†</sup>			
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>		Zvýšenie alanínaminotrans-	Zvýšenie pečeňových		Porucha funkcie pečene,	

		ferázy <sup>#</sup>	enzýmov		vrátane akútneho zlyhania pečene a hepatálnej kómy, Zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, Zvýšenie bilirubínu v krvi <sup>†</sup>	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Alopécia, Pruritus, Vyrážka, Urtikária Hyperhidróza <sup>†</sup>	Angioneurotický edém, Bulózne ochorenia, Exfoliatívne ochorenia	, Makulárna vyrážka, Erytém	Multiformný erytém, Exfoliatívna dermatitída, Fixovaná lieková erupcia	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Artralgia, Stuhnutie svalov <sup>#</sup> , Svalové spazmy <sup>#</sup>	Myalgia <sup>†</sup> , Zášklby svalov		Svalové kŕče	Trizmus <sup>^</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Hematúria, Polakizúria			Inkontinencia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		Erektlná dysfunkcia <sup>#</sup>		Gynekomastia		Priapizmus*, Zvýšená erekcia*, Predĺžená erekcia*
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Pyrexia, Retardácia rastu pri dlhodobej liečbe u detí*, Únava <sup>†</sup> , Podráždenosť <sup>#</sup> , Pocit nervozity <sup>#</sup> , Asténia <sup>#</sup> , Smäd <sup>#</sup>	Bolesť na hrudníku		Náhla srdcová smrť*	Neprijemný pocit na hrudi <sup>†</sup> , Hyperpyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		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 dospelievajúcimi; môže sa tiež vzťahovať na deti a dospelievajúcich.

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

^ 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, palpácie, 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: centrálné 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

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

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

Osemstodeväťdesiatdeväť (899) dospelých pacientov s ADHD vo veku 18 až 65 rokov bolo sledovaných v troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich 5 až 13 týždňov. Metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním preukázal istú krátkodobú účinnosť v rozsahu dávky 18 až 72 mg/deň, ale tento stav nebol trvale preukázaný počas obdobia dlhšieho ako 5 týždňov. V jednej štúdií, v ktorej bola odpoveď definovaná ako minimálne 30 % zníženie celkového skóre príznakov ADHD podľa Connersovej hodnotiacej škály ADHD u dospelých (CAARS, z angl. Conners' Adult ADHD Rating Scales) v 5. týždni (cieľový ukazovateľ) oproti východiskovej hodnote a vyhodnotená za predpokladu, že pacienti bez údajov pri poslednej návšteve neodpovedali na liečbu,

výrazne vyššia časť pacientov odpovedala na liečbu metylfenidátom vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v dávkach 18, 36 alebo 72 mg/deň v porovnaní s placebom. V ďalších dvoch štúdiách, ktoré boli vyhodnotené za predpokladu, že pacienti bez údajov pri poslednej návšteve neodpovedali na liečbu, bola preukázaná numerická výhoda pre metylfenidát vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom, ale štatistický významný rozdiel v podiele pacientov, ktorí spĺňali vopred definované kritériá pre odpoveď, nebol medzi metylfenidátom vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním a placebom preukázaný.

## 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 tabliet 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 18 mg, 36 mg a 54 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-fenylpiperidínoctovú (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-piperidinoctová (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.

#### *Hepatálna insuficiencia*

S používaním metylfenidátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s hepatálnou insuficienciou nie sú žiadne skúsenosti.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Karcinogenita

V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach sa pozoroval zvýšený počet malígnych tumorov pečene, ale iba 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  
trietycitrát  
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**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  
náměstí Republiky 1078/1  
110 00 Praha 1 – Nové Město  
Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ 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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023