

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 18 mg methylfenidát-hydrochloridu, což odpovídá 15,57 mg methylfenidátu.

*Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 36 mg methylfenidát-hydrochloridu, což odpovídá 31,13 mg methylfenidátu.

*Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 54 mg methylfenidát-hydrochloridu, což odpovídá 46,7 mg methylfenidátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

*Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 10,9 mg sacharózy.

*Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 21,8 mg sacharózy.

*Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 32,7 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

*Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:*

Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg jsou žluté až téměř žluté, kulaté bikonvexní tablety.

*Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:*

Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg jsou bílé až téměř bílé, podlouhlé bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

*Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:*

Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg jsou červené až téměř červené, podlouhlé bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hyperaktivita s poruchou pozornosti (ADHD)

Přípravek Methylphenidate Neuraxpharm je indikován jako součást komplexního léčebného programu pro hyperaktivitu s poruchou pozornosti (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších a u dospělých, jestliže samotná nápravná opatření nejsou dostatečná.

**Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se specializací na léčbu ADHD, jako je specializovaný pediatr, pedopsychiatr nebo psychiatr pro dospělé.**

#### Zvláštní diagnostická kritéria ADHD u dětí

Diagnóza má být stanovena dle současných kritérií DSM nebo směrnic ICD a má být založena na úplné anamnéze a vyhodnocení pacienta. Je žádoucí potvrzení třetí stranou a diagnóza nemůže být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více symptomů.

Specifická etiologie tohoto syndromu není známa a neexistuje jeden diagnostický test. Adekvátní diagnóza vyžaduje využití lékařských a specializovaných psychologických, vzdělávacích a sociálních prostředků.

Komplexní léčebný program standardně zahrnuje psychologická, vzdělávací a sociální opatření stejně tak jako farmakoterapii a jeho cílem je dosáhnout stabilizace dítěte se syndromem poruchy chování charakterizovaným symptomy, které mohou zahrnovat dlouhodobější neschopnost udržet pozornost, těkavost, emoční labilitu, impulzivnost, hyperaktivitu středního až těžkého stupně, drobné neurologické známky a abnormální EEG. Schopnost učení může nebo nemusí být narušena.

Léčba methylfenidátem není indikována u všech dětí s ADHD a rozhodnutí podat léčivý přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů dítěte ve vztahu k jeho věku.

Nezbytné je odpovídající umístění dítěte ve vzdělávacím systému a obvykle je nezbytná psychosociální intervence. Pokud jsou samotná nápravná opatření nedostatečná, musí být rozhodnutí předepsat stimulantium založeno na pečlivém posouzení závažnosti symptomů dítěte. Použití methylfenidátu by mělo vždy odpovídat tomuto postupu v souladu se schválenou indikací a v souladu s pokyny pro předepisování léčivých přípravků/stanovení diagnózy.

#### Zvláštní diagnostická kritéria ADHD u dospělých

Diagnóza má být stanovena dle platných kritérií DSM nebo směrnic ICD a má být založena na úplné anamnéze a vyšetření pacienta.

Specifická etiologie tohoto syndromu není známa a neexistuje žádný jednorázový diagnostický test. Dospělí s ADHD mají příznaky charakterizované neklidem, netrpělivostí a nepozorností. Příznaky jako hyperaktivita mají tendenci s věkem slábnout, pravděpodobně v důsledku adaptace, vývoje nervového

systému a samoléčby. Příznaky nepozornosti jsou výraznější a na dospělé s ADHD mají větší dopad. Diagnóza u dospělých má zahrnovat strukturovaný rozhovor s pacientem k určení stávajících příznaků. Je vyžadována předchozí existence ADHD v dětství a musí být stanovena retrospektivně (ze záznamů pacienta nebo, pokud nejsou k dispozici, příslušnými a strukturovanými nástroji/rozhovory). Je žádoucí potvrzení třetí stranou a léčba nemá být zahájena, pokud je ověření příznaků ADHD v dětství nejisté. Diagnóza nemá být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více příznaků. Rozhodnutí o použití stimulantů u dospělých musí být založeno na velmi důkladném vyšetření a diagnóza má zahrnovat středně těžké nebo těžké funkční postižení v nejméně 2 oblastech (například sociální, akademické a/nebo profesní fungování), kdy ovlivňuje několik aspektů života jedince.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

**Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se specializací na léčbu ADHD, jako je specializovaný pediatr, pedopsychiatr nebo psychiater pro dospělé.**

### Screening před zahájením léčby

U dospělých, kteří v minulosti nebyli léčeni methylfenidátem, a pokud to vyžaduje národní praxe, je před zahájením léčby potřebná porada s kardiologem, aby se zkontrolovala nepřítomnost kardiovaskulárních kontraindikací.

Před předepsáním léku je nezbytné provést základní vyhodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta včetně stanovení krevního tlaku a srdeční akce. Komplexní anamnéza má dokumentovat souběžně podávanou medikaci, dřívější a stávající onemocnění nebo příznaky, včetně psychiatrických, rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti nebo náhlého neobjasněného úmrtí a přesný záznam výšky a tělesné hmotnosti před zahájením léčby na růstovém grafu (viz body 4.3 a 4.4).

### Průběžné monitorování

Růst, psychiatrický a kardiovaskulární stav se mají průběžně sledovat (viz také bod 4.4).

- Krevní tlak a pulz mají být zaznamenány do procentuálního grafu při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících.
- U dětí se má zaznamenávat výška, tělesná hmotnost a chuť k jídlu nejméně jednou za 6 měsíců s využitím růstového grafu.
- U dospělých se má pravidelně zaznamenávat tělesná hmotnost.
- Rozvoj nových nebo zhoršení preexistujících psychiatrických onemocnění se má kontrolovat při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě pacienta.

Pacienti musí být sledováni kvůli riziku odlišného užití, nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

### Dávkování

#### Titrace dávky

Opatrná titrace dávky je při zahájení léčby methylfenidátem nezbytná. Titrace dávky má začít na nejnižší možné dávce.

Mohou být dostupné jiné síly tohoto léčivého přípravku a jiné přípravky obsahující methylfenidát.

Dávku lze upravovat zvyšováním o 18 mg. Úprava dávkování je obecně doporučována v přibližně

týdenních intervalech.

Maximální denní dávka methylfenidátu u dětí je 54 mg.

Maximální denní dávka methylfenidátu u dospělých je 72 mg.

Pediatrická populace

*Dávkování u dětí, které dosud nedostávaly methylfenidát:* Methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním není indikován u všech dětí se syndromem ADHD. Pro léčbu nových pacientů lze považovat za dostatečné nižší dávky krátkodobě působících přípravků s methylfenidátem. Nutná je opatrná titrace dávky ošetřujícím lékařem, aby se zabránilo zbytečně vysokým dávkám methylfenidátu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Methylphenidate Neuraxpharm u dětí, které zatím nedostávají methylfenidát, nebo u dětí, které užívají jiná stimulantia než methylfenidát, je 18 mg jednou denně.

Dospělí

*Dávkování u dospělých, kteří dosud methylfenidát neužívali:* Methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním není indikován u všech dospělých se syndromem ADHD. Pro léčbu nových pacientů lze považovat za dostatečné nižší dávky krátkodobě působících přípravků s methylfenidátem. Nutná je opatrná titrace dávky ošetřujícím lékařem, aby se zabránilo zbytečně vysokým dávkám methylfenidátu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Methylphenidate Neuraxpharm u dospělých, kteří zatím nedostávají methylfenidát, nebo u dospělých, kteří užívají jiná stimulantia než methylfenidát, je 18 mg jednu denně.

*Dávkování u pacientů, kteří již methylfenidát užívají:* Doporučená dávka přípravku Methylphenidate Neuraxpharm u pacientů, kteří v současnosti užívají methylfenidát třikrát denně v dávkách 15 až 60 mg/den je uvedena v tabulce 1. Doporučené dávkování je založeno na stávajícím dávkování a klinickém posouzení.

**Tabulka 1 Doporučená konverze dávky z jiných dostupných režimů methylfenidát-hydrochloridu na přípravek Methylphenidate Neuraxpharm**

<b>Předchozí denní dávka methylfenidát-hydrochloridu</b>	<b>Doporučená dávka přípravku Methylphenidate Neuraxpharm</b>
5 mg methylfenidátu třikrát denně	18 mg jednou denně
10 mg methylfenidátu třikrát denně	36 mg jednou denně
15 mg methylfenidátu třikrát denně	54 mg jednou denně
20 mg methylfenidátu třikrát denně	72 mg jednou denně

Není-li po patřičné úpravě dávky během jednoho měsíce pozorováno zlepšení, je nutno podávání léčivého přípravku ukončit.

*Dlouhodobé užívání (více než 12 měsíců)*

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla systematicky v kontrolovaných studiích hodnocena. Léčba methylfenidátem nemá a nemusí být trvalá. U dětí a dospívajících je podávání methylfenidátu obvykle ukončeno v období puberty nebo po ní. Lékař, který se rozhodne podávat methylfenidát pacientům s ADHD dlouhodobě (více než 12 měsíců), má pravidelně přehodnocovat dlouhodobý přínos tohoto léčivého přípravku pro individuálního pacienta s tím, že pacientovi na pokusná období medikaci vysadí a zhodnotí stav/chování pacienta bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl pro zhodnocení stavu pacienta methylfenidát vysazen nejméně jednou ročně (u dětí nejlépe v průběhu

školních prázdnin). Zlepšení stavu může při dočasném nebo trvalém vysazení přípravku přetrvávat.

#### *Snížení dávkování a vysazení*

Léčba musí být ukončena, pokud se symptomy po odpovídající úpravě dávky během jednoho měsíce nezlepší. Pokud dojde k paradoxnímu zhoršení symptomů nebo jiným závažným nežádoucím účinkům, musí se dávka snížit nebo přípravek vysadit.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Starší osoby*

Methylfenidát není doporučen k podávání starším osobám. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny. U pacientů s ADHD starších než 65 let nebyl methylfenidát studován.

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl methylfenidát studován.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl methylfenidát studován.

##### *Děti do 6 let*

Methylfenidát není doporučen k podávání dětem do 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

#### Způsob podání

Methylphenidate Neuraxpharm se užívá perorálně jednou denně ráno.  
Methylphenidate Neuraxpharm se užívá buď s jídlem, nebo bez jídla (viz bod 5.2).

##### *Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Methylphenidate Neuraxpharm je nutno spolknout vcelku za pomoci tekutiny, nesmí se žvýkat, lámat nebo drtit.

##### *Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg/54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. Methylphenidate Neuraxpharm je nutno spolknout za pomoci tekutiny, nesmí se žvýkat nebo drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Glaukom.
- Feochromocytom.
- V průběhu léčby neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během nejméně 14 dní po vysazení těchto léčivých přípravků, z důvodu rizika hypertenzní krize (viz bod 4.5).
- Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza.

- Diagnóza nebo anamnéza těžké deprese, anorexie/anorektické poruchy, sebevražedných sklonnů, psychotických symptomů, závažných poruch nálady, mánie, schizofrenie nebo psychopatické/hraniční poruchy osobnosti.
- Diagnóza nebo anamnéza těžké a epizodické (1. typu) bipolární (afektivní) poruchy, která není zcela pod kontrolou.
- Preexistující kardiovaskulární onemocnění, včetně závažné hypertenze, srdečního selhání, arteriálního okluzivního onemocnění, anginy pectoris, hemodynamicky významné vrozené srdeční vady, kardiomyopatií, infarktu myokardu, potenciálně život ohrožujících arytmií a „kanálopatí“ (onemocnění způsobených dysfunkcí iontových kanálů).
- Preexistující cerebrovaskulární onemocnění např. cerebrální aneurysma, vaskulární abnormality včetně vaskulitidy nebo cévní mozkové příhody.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba methylfenidátem není indikována u všech pacientů s ADHD a rozhodnutí použít tento léčivý přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů pacienta. Při zvažování léčby dětí se má posouzení závažnosti a chronicity příznaků dětí učinit s ohledem na věk dítěte (6 až 18 let).

##### Dlouhodobé podávání (více než 12 měsíců)

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého podávání methylfenidátu nebyla v kontrolovaných studiích systematicky hodnocena. Léčba methylfenidátem nemá a nemusí být trvalá. U dětí a dospívajících je podávání methylfenidátu obvykle ukončeno v období puberty nebo po ní. Kardiovaskulární stav dlouhodobě léčených pacientů (tj. více než 12 měsíců), jejich růst (u dětí), tělesná hmotnost, chuť k jídlu a rozvoj nových nebo zhoršení stávajících psychiatrických onemocnění musejí být pečlivě průběžně sledovány podle pokynů uvedených v bodech 4.2 a 4.4. Psychiatrické poruchy, které je potřeba monitorovat, jsou uvedeny níže a zahrnují (ale nejsou omezeny pouze na) motorické nebo vokální tiky, agresivní nebo nepřátelské chování, agitovanost, úzkost, depresi, psychózu, mánie, bludy, podrážděnost, nedostatek spontánnosti, stažení se a excesivní perseveraci.

Lékař, který se rozhodne podávat methylfenidát dlouhodobě (více než 12 měsíců), má pravidelně přehodnocovat dlouhodobý přínos tohoto léčivého přípravku pro individuálního pacienta s tím, že pacientovi na pokusná období medikaci vysadí a zhodnotí stav/chování pacienta bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl pro zhodnocení stavu dítěte methylfenidát vysazen nejméně jednou ročně (u dětí nejlépe v průběhu školních prázdnin). Zlepšení stavu může při dočasném nebo trvalém vysazení přípravku přetrvávat.

##### Starší osoby

Methylfenidát není doporučen k podávání starším osobám. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny. U pacientů s ADHD starších než 65 let nebyl methylfenidát studován.

##### Děti do 6 let

Methylfenidát není doporučen k podávání dětem do 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

##### Kardiovaskulární stav

U pacientů, u kterých je uvažováno o léčbě stimulačními léky, musí být odebrána pečlivá anamnéza (včetně dotazu na rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti, neobjasněného úmrtí nebo maligní arytmie) a fyzické vyšetření k odhalení případného srdečního onemocnění, a pokud původní nálezy naznačují možnost srdečního onemocnění nebo jeho anamnézu, mají být provedena další specializovaná kardiologická vyšetření. Pacienti, u kterých v průběhu léčby methylfenidátem došlo k rozvoji symptomů, jako jsou palpitace, bolest na hrudi při námaze, nevysvětlitelné synkopy, dušnost nebo jiné symptomy svědčící pro srdeční onemocnění, mají neodkladně podstoupit kardiologické vyšetření.

Analýza údajů z klinických studií s methylfenidátem u dětí a dospívajících s ADHD ukázala, že v porovnání s kontrolní skupinou došlo u pacientů užívajících methylfenidát k vzestupu systolického a diastolického krevního tlaku o více než 10 mm Hg. V údajích z klinických hodnocení u dospělých pacientů s ADHD bylo také pozorováno zvýšení diastolického a systolického krevního tlaku. Krátkodobé a dlouhodobé klinické následky těchto kardiovaskulárních účinků u dětí a dospívajících nejsou známy. Možnost klinických komplikací nemůže být na základě účinků pozorovaných v klinických studiích, zejména pokud léčba z dětství/dospívání pokračuje i v dospělosti, vyloučena.

**Při léčbě pacientů, jejichž základní onemocnění by mohlo být zhoršeno v důsledku zvýšení krevního tlaku nebo frekvence tepu, je nutno postupovat s opatrností.** Viz bod 4.3 pro stav/onemocnění, při kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována.

**Kardiovaskulární stav má být pečlivě monitorován. Krevní tlak a pulz mají být zaznamenány při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců do procentuálního grafu. Léčba methylfenidátem se má ukončit u pacientů, u kterých se během léčby opakovaně prokáže tachykardie, arytmie nebo zvýšený systolický krevní tlak (> 95. percentil) a je třeba zvážit vyšetření kardiologem.**

**Pokud léčbu nedoporučil kardiolog,** je použití methylfenidátu u některých preexistujících kardiovaskulárních onemocnění kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Náhlá smrt a preexistující strukturální abnormality srdce nebo jiná kardiologická onemocnění*

Náhlá smrt byla hlášena ve spojitosti s podáváním stimulancií centrálního nervového systému v obvyklých dávkách u pacientů, z nichž někteří měli strukturální abnormality srdce nebo jiné závažné srdeční problémy. Přestože některé závažné srdeční problémy samy o sobě mohou znamenat zvýšené riziko náhlé smrti, nejsou stimulancia doporučeny u pacientů se známými strukturálními abnormalitami srdce, kardiomyopatií, závažnými abnormalitami srdečního rytmu nebo jinými závažnými srdečními problémy, které mohou být sympatomimetickými účinky stimulancia zhoršeny.

#### Dospělí

U dospělých, kteří k léčbě ADHD užívali stimulancia v obvyklých dávkách, byla hlášena náhlá smrt, cévní mozková příhoda a infarkt myokardu. I když role stimulancií v těchto případech není známa, je u dospělých větší pravděpodobnost než u dětí, že budou mít závažné strukturální srdeční abnormality, kardiomyopatii, závažné poruchy srdečního rytmu, ischemickou chorobu srdeční nebo jiné závažné problémy se srdcem. Dospělí s takovými abnormalitami také nemají být stimulancií léčeni.

#### *Nesprávné užití a kardiovaskulární příhody*

Nesprávné užití stimulancií centrálního nervového systému může být spojeno s náhlou smrtí a dalšími závažnými kardiovaskulárními nežádoucími účinky.

### *Cerebrovaskulární onemocnění*

Cerebrovaskulární stavy, u kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována viz bod 4.3. Pacienti s dalšími rizikovými faktory (jako jsou kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, souběžná léčba zvyšující krevní tlak) mají být po zahájení léčby methylfenidátem při každé kontrolní návštěvě vyšetřeni, zda se u nich neobjevily známky a příznaky neurologické poruchy.

Cerebrální vaskulitida je pravděpodobně velmi vzácnou idiosynkratickou reakcí na expozici methylfenidátu. Existuje málo údajů, které by nasvědčovaly tomu, že mohou být identifikováni pacienti s vyšším rizikem, a prvním náznakem základního klinického problému může být prvotní nástup symptomů. Včasná diagnóza založená na vysokém stupni podezření může umožnit okamžité vysazení methylfenidátu a včasnou léčbu. Diagnóza proto má být brána v úvahu u všech pacientů, u kterých se během terapie methylfenidátem objeví nové neurologické symptomy, které odpovídají cerebrální ischemii. Tyto symptomy mohou zahrnovat silnou bolest hlavy, pocit necitlivosti, slabost, paralýzu a poruchu koordinace, zraku, řeči, jazykových schopností nebo paměti.

Léčba methylfenidátem není kontraindikována u pacientů s hemiplegickou mozkovou obrnou.

### *Psychiatrická onemocnění*

Komorbidita psychiatrických onemocnění je u ADHD běžná a při předepisování stimulantů má být brána v úvahu. Před zahájením léčby methylfenidátem se má u pacienta vyšetřit přítomnost jakýchkoliv stávajících psychiatrických poruch a má se odebrat rodinná anamnéza týkající se psychiatrických poruch (viz bod 4.2). V případě nenadálých psychiatrických symptomů nebo exacerbace stávajícího psychiatrického onemocnění se nemá methylfenidát podávat, pokud u pacienta přínos léčby nepřevažuje možné riziko.

**Rozvoj nebo zhoršení psychiatrických poruch má být sledován při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta; vhodné může být přerušení léčby.**

### *Exacerbace preexistujících psychotických a manických symptomů*

U psychotických pacientů může podávání methylfenidátu exacerbovat symptomy poruchy chování a poruchy myšlení.

### *Vznik nových psychotických nebo manických symptomů*

Psychotické symptomy (vizuální/taktilní/sluchové halucinace a bludy) nebo mánie u pacientů bez předchozího psychotického onemocnění nebo mánie v anamnéze, které vzniknou při léčbě, mohou být způsobeny methylfenidátem v běžných dávkách. Pokud dojde k výskytu manických nebo psychotických symptomů, měla by být posouzena možná příčinná úloha methylfenidátu a může být vhodné léčbu přerušit.

### *Agresivní a nepřátelské chování*

Vznik nebo zhoršení agrese nebo nepřátelského chování může být způsobeno léčbou stimulanty. U pacientů léčených methylfenidátem byla hlášena agresivita (viz bod 4.8). Pacienti léčení methylfenidátem mají být při zahájení léčby, při každé úpravě dávky a poté nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě lékaře bedlivě monitorováni, zda se u nich neobjevuje nebo

nezhoršuje agresivní nebo nepřátelské chování. Lékaři mají vyhodnotit potřebu úpravy léčebného režimu u pacientů, u kterých dochází ke změnám chování s tím, že vhodné může být buď zvýšení, nebo snížení dávky. Lze zvážit také přerušeni léčby.

#### *Sebevražedné sklony*

Pacienti, u kterých se během léčby ADHD objeví sebevražedné představy nebo chování, musí být ihned vyšetřeni svým lékařem. Má by být zvážena možná exacerbace základního psychiatrického onemocnění a možná příčinná úloha léčby methylfenidátem. Může být nutné zahájit léčbu základního psychiatrického onemocnění a má být zvážena možnost vysazení methylfenidátu.

#### *Tiky*

Podávání methylfenidátu je spojeno s rozvojem nebo exacerbací motorických a verbálních tiků. Bylo také hlášeno zhoršení Tourettova syndromu. Má být posouzena rodinná anamnéza a podávání methylfenidátu dětem by mělo předcházet klinické vyšetření tiků nebo Tourettova syndromu. Pacienti mají být pravidelně monitorováni, zda se u nich během léčby methylfenidátem neobjevují nebo nezhoršují tiky. **Monitorování má proběhnout při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě lékaře.**

#### *Úzkost, agitovanost nebo napětí*

U pacientů léčených methylfenidátem byly hlášeny úzkost, agitovanost a napětí (viz bod 4.8). Methylfenidát je také spojován se zhoršením preexistující úzkosti, agitovanosti nebo napětí, u některých pacientů vedla úzkost k ukončení léčby methylfenidátem. Klinické hodnocení úzkosti, agitovanosti nebo napětí má předcházet podávání methylfenidátu a pacienti mají být **pravidelně během léčby, při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě lékaře monitorováni, zda se u nich tyto symptomy neobjevují nebo se nezhoršují.**

#### *Formy bipolární poruchy*

Mimořádná pozornost by měla být věnována používání stimulantů k léčbě ADHD u pacientů s komorbidní bipolární poruchou (včetně neléčené bipolární poruchy 1. typu nebo jiných forem bipolární poruchy), protože se u těchto pacientů můžeme obávat možného urychlení smíšené/manické epizody. Před zahájením léčby methylfenidátem mají být pacienti s komorbidními depresivními symptomy odpovídajícím způsobem sledováni, aby bylo možno určit, zda je u nich riziko vzniku bipolární poruchy; takové sledování má zahrnovat detailní psychiatrickou anamnézu, včetně rodinné anamnézy sebevražd, bipolární poruchy a deprese. **Podrobné průběžné monitorování je u těchto pacientů nezbytné (viz výše „Psychiatrická onemocnění“ a bod 4.2). Pacienti mají být monitorováni kvůli symptomům při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě lékaře.**

#### *Růst*

Středně snížený přírůstek tělesné hmotnosti a zpomalení růstu byly hlášeny při dlouhodobém podávání methylfenidátu u dětí. Při léčbě dospělých methylfenidátem bylo hlášeno snížení tělesné hmotnosti (viz bod 4.8).

Účinky methylfenidátu na konečnou výšku a konečnou tělesnou hmotnost nejsou v současnosti známy a jsou studovány.

**Během léčby methylfenidátem se má monitorovat růst: výška, tělesná hmotnost a chuť k jídlu mají být zaznamenávány nejméně po 6 měsících do růstového grafu.** U pacientů, kteří nerostou nebo u nich nedochází ke zvyšování jejich výšky nebo tělesné hmotnosti podle očekávání, může být nutné léčbu přerušit. U dospělých je třeba pravidelně sledovat tělesnou hmotnost.

### *Epileptické záchvaty*

Methylfenidát se má podávat s opatrností pacientům s epilepsií. Methylfenidát může snižovat konvulzivní práh u pacientů se záchvaty v anamnéze, u pacientů, kteří měli abnormality na EEG bez prodělaných záchvatů a vzácně u pacientů, kteří neprodělali záchvaty a neměli abnormality na EEG. Pokud se frekvence záchvatů zvyšuje nebo dojde k novému nástupu záchvatů, má být léčba methylfenidátem přerušena.

### *Priapismus*

V souvislosti s přípravky obsahujícími methylfenidát byly hlášeny prodloužené a bolestivé erekce, a to především v souvislosti se změnou methylfenidátového léčebného režimu. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji nezvykle dlouhotrvajících nebo častých a bolestivých erekcí, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

### *Užívání se serotonergními léčivými přípravky*

Při společném podávání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky byl hlášen serotoninový syndrom. Pokud je současné užívání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky vyžadováno, je důležité okamžité rozpoznání serotoninového syndromu. Tyto příznaky mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma) autonomní nestabilitu (např. tachykardie, kolísání krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, nekoordinace, rigidita) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). Při podezření na serotoninový syndrom musí být užívání methylfenidátu co nejdříve ukončeno.

### *Zneužívání, nesprávné a odlišné užití*

Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli riziku odlišného užití, nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

Methylfenidát má být, vzhledem k možnosti zneužívání, nesprávného nebo odlišného použití, podáván s opatrností u pacientů se známou závislostí na drogách nebo alkoholu.

Chronické zneužívání methylfenidátu může vést k výrazné toleranci a psychické závislosti s různými stupni abnormálního chování. Může přímo dojít k psychotickým epizodám, především po parenterálním zneužívání.

Věk pacienta, přítomnost rizikových faktorů poruchy užívání látek (jako jsou komorbidní porucha opozičního vzdoru nebo porucha chování a bipolární porucha) a dřívější nebo současné zneužití látky mají být vzaty v úvahu při rozhodování o průběhu léčby ADHD. Opatrnost je třeba dodržovat u emočně nestabilních pacientů, například pacientů s anamnézou drogové nebo alkoholové závislosti, protože taková pacienta si mohou zvýšit dávku z vlastní iniciativy.

U některých pacientů s vysokým rizikem zneužití látky nemusí být methylfenidát nebo jiná stimulancia vhodná a má být zvážena léčba, která nevyužívá stimulancia.

### *Vysazení*

Vysazení přípravku musí probíhat pod pečlivým dohledem, protože může být odhalena deprese nebo chronicky zvýšená aktivita. U některých pacientů může být potřeba provádět dlouhodobější sledování.

Důkladný dohled je vyžadován při vysazení z důvodu zneužití, protože může dojít ke vzniku těžké deprese.

### *Únava*

Methylfenidát se nemá podávat k prevenci nebo léčbě běžných stavů únavy.

### *Výběr přípravku obsahujícího methylfenidát*

Výběr přípravku obsahujícího methylfenidát musí být proveden individuálně ošetřujícím lékařem a závisí na zamýšlené délce účinku.

### *Laboratorní testy na drogy a léky*

Tento přípravek obsahuje methylfenidát, který může vyvolat falešně pozitivní výsledky laboratorních testů na amfetaminy, zejména u screeningových imunoesejí. Sportovci si musí být vědomi, že tento léčivý přípravek může způsobit pozitivní výsledek antidopingových testů.

### *Renální a jaterní insuficience*

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním methylfenidátu pacientům s renální nebo jaterní insuficiencí.

### *Hematologické účinky*

Bezpečnost dlouhodobého podávání methylfenidátu není zcela známa. V případě leukopenie, trombocytopenie, anemie nebo jiných změn, včetně takových, které naznačují závažné poruchy ledvin či jater, by mělo být rozhodnuto o přerušení léčby (viz bod 4.8).

### *Zvýšený nitrooční tlak a glaukom*

Byly hlášeny případy zvýšeného nitroočního tlaku a glaukomu (včetně glaukomu s otevřeným úhlem a glaukomu s uzavřeným úhlem) souvisejících s léčbou methylfenidátem (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby kontaktovali lékaře, pokud se u nich objeví symptomy naznačující zvýšený nitrooční tlak a glaukom. Pokud dojde ke zvýšení nitroočního tlaku, je nutno se poradit s oftalmologem a zvážit přerušení léčby methylfenidátem (viz bod 4.3). U pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem v anamnéze se doporučuje sledování oftalmologem.

### Sacharóza

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Farmakokinetické interakce

Není známo, jak by mohl methylfenidát ovlivnit koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků v plazmě. Proto je při kombinaci methylfenidátu s jinými přípravky, především s těmi, které mají úzký terapeutický index, doporučena opatrnost.

Methylfenidát není v klinicky významném rozsahu metabolizován pomocí cytochromu P450. Neočekává se, že by induktory nebo inhibitory cytochromu P450 měly nějaký významný vliv na farmakokinetiku methylfenidátu. A naopak, D- a L- enantiomery methylfenidátu neinhibují významně cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A.

Přesto existují hlášení, která naznačují, že methylfenidát může inhibovat metabolismus kumarinových antikoagulancií, antikonvulziv (např. fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu) a některých antidepresiv (tricyklických a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu). Při zahájení nebo ukončení léčby methylfenidátem může být nezbytné přizpůsobit dávkování těchto již užívaných léčivých přípravků a stanovit koncentrace léčiv v plazmě (nebo pro kumarin koagulační časy).

### Farmakodynamické interakce

#### *Antihypertenziva*

Methylfenidát může snižovat účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě hypertenze.

#### *Použití s léčivými přípravky zvyšujícími krevní tlak*

Opatrnost je doporučována u pacientů léčených methylfenidátem a jakýmkoliv jiným přípravkem, který může také zvýšit krevní tlak (viz také odstavce o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocněních v bodu 4.4).

Z důvodu možné hypertenzní krize je methylfenidát kontraindikován u pacientů léčených (v současné době nebo v předcházejících 2 týdnech) neselektivními ireverzibilními inhibitory MAO (viz bod 4.3).

#### *Použití s alkoholem*

Alkohol může zhoršit nežádoucí účinky psychoaktivních léčivých přípravků, včetně methylfenidátu, na CNS. Proto je pacientům doporučeno nepožívat během léčby alkohol.

#### *Užívání se serotonergními léčivými přípravky*

Po společném podávání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Pokud je současné užívání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky vyžadováno, je důležité okamžité rozpoznání serotoninového syndromu (viz bod 4.4). Při podezření na serotoninový syndrom musí být užívání methylfenidátu co nejdříve ukončeno.

#### *Užití s halogenovanými anestetiky*

Existuje riziko náhlého vzestupu krevního tlaku v průběhu operativního zákroku. Pokud je plánována

operace, nemá být methylfenidát užit v den operace.

#### *Užití s centrálně působícími alfa-2 agonisty (např. klonidinem)*

Při současném podání methylfenidátu a klonidinu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně náhlé smrti. Dlouhodobá bezpečnost podání methylfenidátu v kombinaci s klonidinem nebo jinými centrálně působícími alfa-2 agonisty nebyla systematicky hodnocena.

#### *Užití s dopaminergními léčivými přípravky*

Opatrnost je doporučena při podávání methylfenidátu s dopaminergními léčivými přípravky včetně antipsychotik.

Protože převažujícím účinkem methylfenidátu je zvýšení extracelulárních hladin dopaminu, může být společné podávání methylfenidátu s přímými a nepřímými agonisty dopaminu (zahrnujícími DOPA a tricyklická antidepresiva) nebo s antagonisty dopaminu (včetně antipsychotik) spojeno s farmakodynamickými interakcemi.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje z kohortové studie přibližně 3 400 těhotenství, při nichž došlo k expozici v prvním trimestru, nenaznačují celkově zvýšené riziko vrozených vad. Bylo zjištěno malé zvýšení výskytu srdečních malformací (souhrnné relativní riziko 1,3; 95% CI 1,00-1,6), což odpovídá 3 novorozencům narozeným se srdeční malformací navíc na každých 1 000 žen, které užívaly methylfenidát během prvního trimestru těhotenství, ve srovnání s těhotenstvími bez expozice.

Byla zaznamenána spontánní hlášení případů neonatální kardiopulmonální toxicity, konkrétně tachykardie plodu a respiračních potíží.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Methylfenidát není doporučen k podávání v těhotenství, pokud není provedeno klinické rozhodnutí, že odložení léčby může znamenat pro těhotenství větší riziko.

### Kojení

Methylfenidát je vylučován do lidského mateřského mléka. Na základě hlášení odběru vzorků mateřského mléka od pěti matek měly koncentrace methylfenidátu v mateřském mléce za následek dávky u kojenců od 0,16 % až 0,7 % mateřské dávky upravené na základě tělesné hmotnosti a poměr mateřského mléka k mateřské plazmě se pohyboval v rozmezí 1,1 až 2,7.

Existuje jeden zaznamenaný případ dítěte, u kterého došlo k nespecifickému poklesu tělesné hmotnosti během období expozice. Po přerušení léčby matky methylfenidátem však došlo k upravení stavu a nárůstu tělesné hmotnosti. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno.

Musí být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu/zdržet se léčby methylfenidátem tak, že se vezmou v úvahu přínosy kojení pro dítě a přínosy terapie pro ženu.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku methylfenidátu na fertilitu člověka. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní vlivy.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methylfenidát může způsobit závratě, ospalost a vizuální poruchy včetně problémů s akomodací, diplopie a rozmazaného vidění. Může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na tyto možné nežádoucí účinky a má jim být doporučeno, aby v případě, že se tyto příznaky u nich objeví, neprováděli potenciálně nebezpečné činnosti, jako jsou řízení a obsluha strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka ukazuje všechny nežádoucí účinky pozorované během klinických studií u dětí, dospívajících a dospělých a ve postmarketingových spontánních hlášeních s methylfenidátem a těch, které byly spojené s jinými lékovými formami methylfenidátu. Pokud byly četnosti nežádoucích účinků methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním odlišné od četností nežádoucích účinků jiných přípravků obsahujících methylfenidát, byla použita nejvyšší četnost z obou databází.

Stanovení četnosti:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek					
	Frekvence					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích#, sinusitida#				
Poruchy krve a lymfatického systému					Anemie†, leukopenie†, trombocytopenie, trombocytopenická purpura	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce jako jsou angioneurotický edém, anafylaktické reakce, otok ušního boltce, puchýřovitá onemocnění, exfoliativní onemocnění, kopřivka, svědění, vyrážky a erupce			

Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, snížená chuť k jídlu†, středně snížený přírůstek tělesné hmotnosti a výšky dětí při delším užívání*				
Psychiatrické poruchy	Insomnie, nervozita	Afektivní labilita, agresivita*, agitovanost*, úzkost*†, deprese*#, podrážděnost, abnormální chování, výkyvy nálad, tiky*, iniciální insomnie#, depresivní nálada#, snížení libida#, tenze#, bruxismus^, záchvat paniky#	Psychotické poruchy*, sluchové, zrakové a taktilní halucinace*, hněv, sebevražedné představy*, porucha nálad, neklid†, plačtivost, zhoršení preexistujících tiků nebo Tourettova syndromu*, logorea, hypervigilance, poruchy spánku	Mánie*†, dezorientace, porucha libida, zmatenost† Obsedantně-kompulzivní porucha (včetně trichotilománie a dermatilománie)	Pokus o sebevraždu (zahnující dokonanou sebevraždu)* †, přechodná depresivní nálada*, abnormální myšlení, apatie†	Bludy*†, poruchy myšlení*, závislost. Byly popsány případy zneužití a závislosti, častěji u přípravků s okamžitým uvolňováním
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, dyskineze, psychomotorická hyperaktivita, somnolence, parestezie#, tenzní bolest hlavy#	Sedace, třes†, letargie#		Konvulze, choreoatetoidní pohyby, reverzibilní ischemický neurologický deficit, neuroleptický maligní syndrom (NMS; hlášení byla ve většině případů nedostatečně dokumentována, pacienti užívali také jiné léky, takže úloha methyfenidátu není jasná)	Cerebrovaskulární poruchy*† (zahnující vaskulitidu, cerebrální krvácení, cerebrovaskulární příhody, cerebrální arteritidu, cerebrální okluzi), konvulze typu grand mal*, migréna†, dysfemie.
Poruchy oka		Porucha akomodace#	Rozmazané vidění†, suché oko#	Problémy s akomodací, porucha zraku, diplopie		Mydriáza, zvýšený nitrooční tlak, glaukom
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo#				
Srdeční poruchy*		Arytmie, tachykardie, palpita ce	Bolest na hrudi	Angina pectoris	Srdeční zástava, infarkt myokardu	Supraventrikulární tachykardie, bradykardie, ventrikulární extrasystoly†,

						extrasystoly†
Cévní poruchy*		Hypertenze	Návaly#		Cerebrální arteritida a/nebo okluze, periferní chlad†, Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:		Kašel, orofaryngeální bolest	Dušnost†			Epistaxe
Gastrointestinální poruchy		Bolest v epigastriu, průjem, nauzea†, břišní diskomfort, zvracení, sucho v ústech†, dyspepsie#	Zácpa†			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT)	Zvýšené jaterní enzymy		Abnormální jaterní funkce, včetně akutního jaterního selhání a jaterního kómatu, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi†	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alopecie, pruritus, vyrážka, kopřivka, Hyperhidróza†	Angioneurotický edém, bulózní onemocnění, exfoliativní onemocnění	makulózní vyrážka, erytém	Erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, fixní lékový exantém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie, svalová ztuhlost#, svalové spasmy#	Myalgie†, svalové záškuby		Svalové křeče	Trismus^
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie, polakisurie			Inkontinence
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Erektální dysfunkce#		Gynekomastie		Priapismus*, zvýšená erekce*, prodloužená erekce*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, retardace růstu při dlouhodobém užívání dětmi*, únav†, podrážděnost#, pocit roztřesenosti#, astenie#, žízeň#	Bolest na hrudi		Náhlá srdeční smrt*	Hrudní diskomfort†, hyperpyrexie
Vyšetření		Změny krevního tlaku a srdečního tepu (obvykle vzrůst)*, pokles tělesné hmotnosti*	Srdeční šelest*		Snížený počet trombocytů, abnormální počet leukocytů	

\* Viz bod 4.4.

# Frekvence je odvozena z klinických studií u dospělých a nikoli z údajů z klinických studií u dětí a dospívajících; může se také vztahovat na děti a dospívající

† Nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích u dospělých hlášeny s vyšší frekvencí výskytu než u dětí a dospívajících.

Na základě frekvence vypočítané ve studiích u dospělých osob s ADHD (ve studiích u pediatrických pacientů nebyly hlášeny žádné případy).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Při léčbě předávkovaných pacientů je nutno počítat s pozdějším uvolňováním methylfenidátu z lékové formy s prodlouženou dobou účinku.

#### Známky a symptomy

Akutní předávkování, převážně jako důsledek nadměrné stimulace centrálního a sympatického nervového systému, může vyústit ve zvracení, agitovanost, třes, hyperreflexii, svalové záškuby, konvulze (mohou být následovány kómatem), euforii, zmatenost, halucinace, delirium, pocení, návaly horka, bolest hlavy, hyperpyrexii, tachykardii, palpitace, srdeční arytmie, hypertenzi, mydriázu a suchost sliznic.

#### Léčba

Neexistuje specifické antidotum pro předávkování methylfenidátem.

Léčba se skládá z příslušných podpůrných opatření.

Pacient musí být ochráněn před sebepoškozením a externími podněty, které by mohly zhoršit již přítomnou nadměrnou stimulaci. Účinnost podání živočišného uhlí nebyla stanovena.

Intenzivní péče musí být poskytnuta k udržení dostatečné krevní cirkulace a respirace; externí chladicí opatření mohou být nutná při hyperpyrexii.

Účinnost peritoneální dialýzy nebo extrakorporální hemodialýzy při předávkování methylfenidátem nebyla stanovena.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: centrálně působící sympatomimetika

ATC kód: N06BA04.

#### Mechanismus účinku

Methylfenidát-hydrochlorid je mírné stimulant centrálního nervového systému (CNS). Mechanismus jeho

léčebného účinku u ADHD není znám. Soudí se, že methylfenidát blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu do presynaptických neuronů a zvyšuje uvolňování těchto monoaminů do extraneuronálního prostoru. Methylfenidát je racemická směs D a L-izomeru. D-izomer je farmakologicky účinnější než L-izomer.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Děti

V pivotních klinických studiích byl methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním hodnocen u 321 pediatrických pacientů, kteří již byli stabilizováni lékovými formami methylfenidátu s okamžitým uvolňováním a u 95 pediatrických pacientů, kteří dříve nebyli léčeni lékovými formami methylfenidátu s okamžitým uvolňováním.

Klinické studie u pediatrických pacientů ukázaly, že účinky methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním přetrvávají až 12 hodin, je-li přípravek užit jednou denně ráno.

#### Dospělí

U methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním byla prokázána určitá krátkodobá účinnost v rozpětí dávek 18 až 72 mg/den.

V pěti dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích s trváním 5 až 13 týdnů bylo hodnoceno 1 523 dospělých s ADHD ve věku 18 až 65 let., Methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním byl hodnocen ve dvou studiích s fixní dávkou a ve třech studiích s flexibilní dávkou, a to za pomoci nástrojů k hodnocení závažnosti příznaků ADHD u dospělých založených na DSM-IV. Ve dvou studiích s fixní dávkou bylo pomocí Conner's Adult ADHD Rating Scales (CAARS) prokázáno, že se celkové skóre příznaků ADHD snížilo z výchozích hodnot na hodnoty zaznamenané v dvojitě zaslepeném cílovém parametru hodnocení, což ukazuje na zlepšení závažnosti příznaků ADHD. V jedné studii s fixní dávkou vykázaly všechny dávkové hladiny methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním klinicky významně větší kontrolu příznaků ( $p < 0,05$  pro všechny hladiny dávek), a to v porovnání s placebem, měřeno jako snížení celkového skóre CAARS. Ve druhé studii s fixní dávkou se prokázalo, že methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním v dávce 72 mg/den, nikoli však methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním 54 mg/den, je u dospělých subjektů s ADHD statisticky významně lepší v porovnání s placebem při snižování celkového skóre CAARS příznaků ADHD od výchozích hodnot na hodnoty zaznamenané v dvojitě zaslepeném cílovém parametru hodnocení (hodnota  $p < 0,0024$ ).

Ve dvou studiích s flexibilní dávkou byly při léčbě konečnou dávkou methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním oproti placebo střední hodnoty změny výchozích hodnot celkového skóre Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) při dosažení kritéria hodnocení stanovené pomocí nejmenších čtverců statisticky významné (studie 1:  $p = 0,012$ ; studie 2:  $p < 0,001$ ) (studie 1: -10,6 pro methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním vs -6,8 pro placebo; studie 2: -16,9 pro methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním vs -12,0 pro placebo). Ve třetí studii s flexibilní dávkou (studie 3) vykázal methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním v porovnání s placebem klinicky významně lepší kontrolu příznaků ( $p < 0,0001$ ), měřeno snížením celkového skóre CAARS. Střední hodnota změny výchozích hodnot celkového skóre symptomů ADHD CAARS-O:SV do konečné návštěvy (8. týden) stanovená pomocí nejmenších čtverců byla -10,9 u skupiny léčené methylfenidátem ve formě tablet s prodluženým uvolňováním a -6,9 u skupiny léčené placebem (založeno na populaci všech zařazených pacientů).

Ve studii 2 s flexibilní dávkou byl rozsah zlepšení celkových skóre AISRS statisticky významně větší ve skupině léčené methylfenidátem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním než ve skupině léčené placebem ( $p = 0,0037$ ). Střední hodnota rozdílu od placeba stanovená pomocí nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) byla -5,3 (-8,9; -1,7). Ve studii 3 s flexibilní dávkou byl rozsah zlepšení skóre CAARS-O:SV statisticky významně větší ve skupině léčené methylfenidátem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním než ve skupině léčené placebem ( $p = 0,0063$ ). Střední hodnota rozdílu hodnot oproti placebo stanovená pomocí nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) byla -3,9 (-6,6; -1,1).

Dospělí léčení methylfenidátem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ve čtyřech dlouhodobých otevřených studiích trvajících 6 až 12 měsíců vykazovali zlepšení ve všech cílových parametrech účinnosti, což ukazuje na stabilní účinky v čase ohledně snížení příznaků ADHD. V jedné otevřené komunitní studii vykazovala léčba methylfenidátem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním trvajících až 9 měsíců zlepšení výchozích hodnot, vyjádřených v průměrných hodnotách globálního hodnocení skóre účinnosti jak ze strany pacienta, tak zkoušejícího. Ve druhé studii, kde dospělí s ADHD dostávali methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním po dobu až 1 roku s průměrnou konečnou dávkou 67,4 mg/den, bylo prokázáno klinicky významné zlepšení výchozích hodnot celkového skóre AISRS s průměrnou změnou -18,7 při závěrečné návštěvě. Ve třetí, dlouhodobé studii trvajících 48 týdnů, kde dospělí s ADHD dostávali methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním s průměrnou konečnou dávkou 46,6 mg/den, byla při dokončení vykazována změna průměrné hodnoty skóre příznaků ADHD dle DSM-IV CAARS od výchozích hodnot o -17,2. Ve čtvrté studii byl methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním hodnocen v 52 týdnů trvajících otevřené klinické studii u subjektů, které předtím dokončily krátkodobou, placebem kontrolovanou studii a krátkodobé otevřené prodloužení. Dospělí s ADHD, kteří dostávali methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním s průměrnou konečnou dávkou 53,8 mg/den, vykazovali v průběhu času stabilní účinky na snížení příznaků ADHD. Zkoušejícím hodnocené CAARS se během otevřené fáze zlepšilo a při dokončení bylo nižší (průměrný pokles o 1,9 oproti výchozí hodnotě).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Methylfenidát se rychle absorbuje. Po perorálním podání methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním dospělým se potah tablety rozpadne, což zajistí počáteční maximální koncentraci léčivé látky za asi 1 až 2 hodiny. Methylfenidát obsažený ve dvou vnitřních vrstvách se postupně uvolňuje během několika následujících hodin. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo asi za 6 až 8 hodin, po nichž plazmatická hladina methylfenidátu postupně klesá. Methylfenidát ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podávaný jednou denně minimalizuje kolísání mezi maximální a minimální koncentrací spojené s podáním methylfenidátu v lékové formě s okamžitým uvolňováním třikrát denně. Rozsah absorpce z methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podaného jednou denně je srovnatelný s konvenčními lékovými formami s okamžitým uvolňováním.

Po podání 18 mg methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně 36 dospělým byly průměrné farmakokinetické parametry:  $C_{\max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $t_{\max}$   $6,8 \pm 1,8$  (hod),  $AUC_{\text{inf}}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.hod/ml) a  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (hod).

Ve farmakokinetice methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nebyly pozorovány rozdíly po jednorázovém nebo opakovaném podání jednou denně, což naznačuje, že nedochází k významné akumulaci léčivé látky. AUC a  $t_{1/2}$  po opakovaném podání jednou denně jsou podobné AUC a  $t_{1/2}$  po první dávce 18 mg methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním.

Po podání methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním v jednorázové dávce od 18 do 72 mg/den dospělým byly  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  methylfenidátu úměrné dávce.

### Distribuce

Plazmatická koncentrace methylfenidátu u dospělých klesá po perorálním podání biexponenciálně. Poločas methylfenidátu u dospělých po perorálním podání ve formě tablet s prodluženým uvolňováním byl přibližně 3,5 h. Poměr methylfenidátu vázaného na bílkoviny a jeho metabolitů je přibližně 15 %. Distribuční objem methylfenidátu je přibližně 13 l/kg.

### Biotransformace

U člověka je methylfenidát primárně metabolizován deesterifikací na kyselinu alfa-fenyl-piperidinovou (PPA, přibližně 50násobek hladin nezměněné látky), která má malou nebo žádnou farmakologickou účinnost. U dospělých je podle hodnocení metabolismus methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním jednou denně podobný metabolismu methylfenidátu třikrát denně. Metabolismus jednorázové a opakované dávky methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním jednou denně je podobný.

### Eliminace

Eliminační poločas methylfenidátu u dospělých po podání methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním byl přibližně 3,5 hodiny. Po perorálním podání je asi 90 % dávky vyloučeno močí a 1 až 3 % stolicí jako metabolity během 48 až 96 hodin. Malé množství nezměněného methylfenidátu se vyloučí močí (méně než 1 %). Hlavní metabolit v moči je kyselina alfa-fenyl-piperidinová (60 – 90 %).

Po perorálním podání radioaktivně označeného methylfenidátu se u člověka asi 90 % radioaktivity objevilo v moči. Hlavní metabolit v moči byla PPA představující přibližně 80 % dávky.

### Vliv potravy

U pacientů nebyl zaznamenán rozdíl ve farmakokinetice nebo farmakodynamice methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním po podání po snídani s vysokým obsahem tuku a nalačno.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pohlaví*

U zdravých dospělých byla střední na dávku upravená  $AUC_{inf}$  pro methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním 36,7 ng.h/ml u mužů a 37,1 ng.h/ml u žen; mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány rozdíly.

#### *Rasa*

U zdravých dospělých, kterým byl podán methylfenidát ve formě tablet s prodluženým uvolňováním, byla na dávku upravená  $AUC_{inf}$  konzistentní mezi etniky; je však možné, že zkoušený vzorek nebyl dostatečný pro detekci etnických rozdílů ve farmakokinetice.

#### *Věk*

Farmakokinetika methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním nebyla studována u dětí do než 6 let. U dětí ve věku 7 – 12 let byly farmakokinetické parametry methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním po podání 18 mg, 36 mg a 54 mg (průměr ± SD):  $C_{max}$   $6,0 \pm 1,3$ ;  $11,3 \pm 2,6$  a  $15,0 \pm 3,8$  ng/ml;  $t_{max}$   $9,4 \pm 0,02$ ;  $8,1 \pm 1,1$  a  $9,1 \pm 2,5$  hod a  $AUC_{0-11,5}$   $50,4 \pm 7,8$ ;  $87,7 \pm 18,2$  a  $121,5 \pm 37,3$  ng.hod/ml.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není s methylfenidátem ve formě tablet s prodluženým uvolňováním žádná zkušenost. Po perorálním podání radioaktivně označeného methylfenidátu byl methylfenidát extenzivně metabolizován a přibližně 80 % radioaktivity se u člověka vyloučilo močí ve formě PPA. Vzhledem k tomu, že ledvinová clearance není významnou cestou clearance methylfenidátu, neočekává se, že by porucha funkce ledvin měla významný vliv na farmakokinetiku methylfenidátu ve formě tablet s prodluženým uvolňováním.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není s methylfenidátem ve formě tablet s prodluženým uvolňováním žádná zkušenost.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Kancerogenita

Při celoživotních studiích kancerogenity u potkanů a myší byl zaznamenán pouze u myších samců zvýšený počet maligních tumorů jater. Význam tohoto nálezu pro člověka není znám.

Methylfenidát neovlivnil reprodukční schopnost nebo plodnost při nízkých násobcích klinické dávky.

#### Těhotenství - vývoj embrya/plodu

Methylfenidát není považován za teratogenní u potkanů a králíků. Fetální (tj. celková ztráta vrhu) a mateřská toxicita byla zaznamenány u potkanů při dávkách toxických pro matku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety:*

zrněný cukr (sacharóza, kukuřičný škrob)  
hypromelóza  
mastek  
ethylcelulóza  
hyprolóza  
triethyl-citrát  
acetát-sukcinát hypromelózy  
sodná sůl karmelózy  
mikrokrytalická celulóza  
magnesium-stearát  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

*Potahová vrstva:*

polyvinylalkohol

makrogol 3350

mastek

oxid titaničitý

kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: žlutý oxid železitý

Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: červený oxid železitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem

Velikost balení:

28 nebo 30 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Methylphenidate Neuraxpharm 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 06/479/18-C

Methylphenidate Neuraxpharm 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 06/480/18-C

Methylphenidate Neuraxpharm 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 06/481/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 7. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 10. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 10. 2025