

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Balipre 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Balipre 27 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Balipre 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Balipre 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Balipre 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Balipre 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 18 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 3,8 mg laktózy.

Balipre 27 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 27 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 3,2 mg laktózy.

Balipre 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 36 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 6,3 mg laktózy.

Balipre 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 45 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 5,3 mg laktózy.

Balipre 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 54 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 6,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

18 mg

Kulatá, bikonvexní, žlutá potahovaná tableta o průměru přibližně 9 mm s malou jamkou na jedné straně tablety.

27 mg

Kulatá, bikonvexní, šedá potahovaná tableta o průměru přibližně 9 mm s malou jamkou na jedné straně tablety.

36 mg

Kulatá, bikonvexní, bílá potahovaná tableta o průměru přibližně 10 mm s malou jamkou na jedné straně tablety.

45 mg

Kulatá, bikonvexní, modrá potahovaná tableta o průměru přibližně 10 mm s malou jamkou na jedné straně tablety.

54 mg

Kulatá, bikonvexní, růžová potahovaná tableta o průměru přibližně 10 mm s malou jamkou na jedné straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

Přípravek Balipre je indikován jako součást komplexního léčebného programu poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších a u dospělých, jestliže se samotná nápravná opatření ukážou být nedostatečnými.

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 vyšetření pacienta. Je žádoucí potvrzení třetí stranou a diagnózu nelze stanovit pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více symptomů.

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

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

Léčba metylfenidátem 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 se samotná nápravná opatření ukážou být nedostatečná, musí být rozhodnutí předepsat stimulans založeno na pečlivém posouzení závažnosti symptomů dítěte. Použití

methyلفenidátu má 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 jednoduchý diagnostický test. Dospělí s ADHD mají symptomy charakterizované neklidem, netrpělivostí a nepozorností. Symptomy, jako je hyperaktivita, mají tendenci s věkem slábnout, pravděpodobně v důsledku adaptace, vývoje nervového systému a samoléčby. Symptomy nepozornosti jsou výraznější a na dospělé s ADHD mají větší dopad. Stanovení diagnózy u dospělých má zahrnovat strukturovaný rozhovor s pacientem k určení stávajících symptomů. 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 symptomů ADHD v dětství nejisté. Diagnóza nemá být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více symptomů. Rozhodnutí o použití stimulancia 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 psychiatr pro dospělé.

Screening před zahájením léčby

U dospělých, kteří v minulosti nebyli léčeni přípravkem Balipre, a pokud to vyžaduje národní praxe, je před zahájením léčby potřebná porada s kardiologem, aby se vyloučila přítomnost kardiovaskulárních kontraindikací. Před předepsáním přípravku je nezbytné provést základní vyhodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta včetně stanovení krevního tlaku a tepové frekvence. Komplexní anamnéza má dokumentovat souběžně podávanou medikaci, dřívější a stávající onemocnění nebo symptomy, 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 je třeba průběžně sledovat (viz také bod 4.4).

- Krevní tlak a pulz je nutné zaznamenat do procentuálního grafu při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně každých 6 měsíců;
- U dětí je nutné zaznamenat výšku, tělesnou hmotnost a chuť k jídlu nejméně jednou za 6 měsíců s využitím růstového grafu;
- U dospělých je nutné pravidelně zaznamenávat tělesnou hmotnost;
- Rozvoj nových nebo zhoršení stávajících psychiatrických onemocnění je nutné monitorovat při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně každých 6 měsíců při každé návštěvě pacienta.

Pacienti mají být monitorováni kvůli riziku odlišného užití (nelegální distribuce), nesprávného užití a zneužití methyلفenidátu.

Titrace dávky

Pečlivá titrace dávky je při zahájení léčby methylfenidátem nezbytná. Titrace dávky má začít na nejnižší možné dávce. Pro případy, kdy chcete předepsat dávku mezi 18 mg a 36 mg, je k dispozici síla 27 mg a mezi 36 mg a 54 mg je k dispozici dávka 45 mg.

Mohou být k dispozici jiné síly tohoto přípravku a jiné přípravky obsahující methylfenidát.

Dávku lze upravovat zvyšováním o 9 mg a/nebo 18 mg. Úpravu dávkování lze obecně provádět v přibližně týdenních intervalech.

Maximální denní dávka přípravku Balipre u dětí je 54 mg.

Maximální denní dávka přípravku Balipre u dospělých je 72 mg.

Dávkování

Děti

Dávkování u dětí, které dosud methylfenidát neužívaly: Přípravek Balipre nemusí být indikován u všech dětí se syndromem ADHD. K léčbě dětí, které methylfenidát dosud neužívaly, lze považovat za dostatečné nižší dávky krátkodobě působících přípravků s methylfenidátem. Je nutné, aby ošetřující lékař pečlivě titroval dávku, aby se zabránilo zbytečně vysokým dávkám methylfenidátu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Balipre u dětí, které methylfenidát v současnosti neužívají nebo u dětí, které užívají jiná stimulantia než methylfenidát, je 18 mg jednou denně.

Dospělí

Dávkování u dospělých, kteří dosud methylfenidát neužívali: Přípravek Balipre nemusí být indikován u všech dospělých se syndromem ADHD. K léčbě dospělých, kteří methylfenidát dosud neužívali, lze považovat za dostačující nižší dávky krátkodobě působících přípravků s methylfenidátem. Je nutné, aby ošetřující lékař pečlivě titroval dávku, aby se zabránilo zbytečně vysokým dávkám methylfenidátu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Balipre u dospělých, kteří methylfenidát v současnosti neužívají nebo u dospělých, kteří užívají jiná stimulantia než methylfenidát, je 18 mg jednou denně.

Dávkování u pacientů, kteří již methylfenidát užívají: Doporučená dávka přípravku Balipre 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 Balipre

Předchozí denní dávka methylfenidát-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním	Doporučená dávka přípravku Balipre
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 v kontrolovaných hodnoceních systematicky hodnocena. Léčba methylfenidátem nemá být a nemusí být trvalá. U dětí a dospívajících

je podávání methylfenidátu obvykle ukončeno v období puberty nebo po něm. 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 zkušební dobu 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 dávky 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 pacienti

Methylfenidát se nemá podávat starším pacientům. Bezpečnost a účinnost methylfenidátu nebyly u této věkové skupiny stanoveny. U pacientů s ADHD starších než 65 let nebyl methylfenidát v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním 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 se nemá používat u dětí do 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

Způsob podání

Tableta přípravku Balipre se musí polykat celá spolu s tekutinou, nesmí se kousat, dělit nebo drtit (viz bod 4.4).

Tento léčivý přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Přípravek Balipre se užívá perorálně jednou denně ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na methylfenidát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Glaukom.
- Feochromocytom.
- V průběhu léčby neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) 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 bipolární (afektivní) poruchy (I. typ), která není zcela pod kontrolou.

- Stávající kardiovaskulární onemocnění, včetně závažné hypertenze, srdečního selhání, arteriálního okluzivního onemocnění, anginy pectoris, hemodynamicky signifikantní vrozené srdeční vady, kardiomyopatií, infarktu myokardu, potenciálně život ohrožujících arytmií a „kanálopatií“ (onemocnění způsobených dysfunkcí iontových kanálů).
- Stávající cerebrovaskulární onemocnění, 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 symptomů dětí učinit s ohledem na věk dítěte (6 až 18 let).

Dlouhodobé podávání (více než 12 měsíců)

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla v kontrolovaných hodnoceních systematicky hodnocena. Léčba methylfenidátem nemá být a nemusí být trvalá. U dětí a dospívajících je podávání methylfenidátu obvykle ukončeno v období puberty nebo po něm. 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, mánii, bludy, podrážděnost, nedostatek spontánnosti, stažení se do sebe 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 zkušební dobu 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.

Starší osoby

Methylfenidát se nemá používat u starších osob. 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 se nemá používat u dětí do 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

Kardiovaskulární stav

U pacientů, u kterých je uvažováno o léčbě stimulačními léky, má být stanovena pečlivá anamnéza (včetně dotazu na rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti, neobjasněného úmrtí nebo maligní arytmie) a fyzikální 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, dyspnoe nebo jiné symptomy svědčící pro srdeční onemocnění, mají neodkladně podstoupit kardiologické vyšetření.

Analýza údajů z klinických hodnocení 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 mmHg. 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 hodnoceních, zejména pokud léčba během dětství/dospívání pokračuje i v dospělosti, vyloučena. **Při léčbě pacientů, jejichž základní onemocnění může být zhoršeno v důsledku zvýšení krevního tlaku nebo tepové frekvence, je nutno postupovat s opatrností.** Onemocnění, u kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována, viz bod 4.3.

Kardiovaskulární stav je nutné pečlivě monitorovat. Krevní tlak a pulz se má zaznamenávat při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců do percentilového grafu. Léčbu methylfenidátem je nutné ukončit u pacientů, u kterých se během léčby opakovaně prokáže tachykardie, arytmie nebo zvýšený systolický krevní tlak (> 95. percentil) a je nutné zvážit vyšetření kardiologem.

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

Náhlá smrt a stávající strukturální abnormality srdce nebo jiná onemocnění srdce

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 potíže. Přestože některé závažné srdeční potíže samy o sobě mohou znamenat zvýšené riziko náhlé smrti, nejsou stimulancia doporučena u pacientů se známými strukturálními abnormalitami srdce, kardiomyopatií, závažnými abnormalitami srdečního rytmu nebo jinými závažnými srdečními potížemi, které mohou být sympatomimetickými účinky stimulačního léčivého přípravku 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 výše uvedenými abnormalitami obecně také nemají být stimulancií léčeni.

Nesprávné použití a kardiovaskulární příhody

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

Cerebrovaskulární onemocnění

Cerebrovaskulární onemocnění, 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 neurologické známky a symptomy.

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, necitlivost, 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 stimulancií má být vzata v úvahu. Před zahájením léčby methylfenidátem se má u pacienta vyšetřit přítomnost 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 nemá být methylfenidát podáván, pokud u pacienta přínos nepřevažuje možné riziko.

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

Exacerbace stávajících 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 (viz bod 4.8). Pokud dojde k výskytu manických nebo psychotických symptomů, musí být posouzena možná příčinná úloha methylfenidátu a může být vhodné léčbu ukončit.

Agresivní a nepřátelské chování

Vznik nebo zhoršení agrese nebo nepřátelského chování může být způsobeno léčbou stimulancií. 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 každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta bedlivě monitorováni, zda se u nich neobjevuje nebo nezhoršuje agresivní nebo nepřátelské chování. Lékaři mají zhodnotit potřebu úpravy léčebného režimu u pacientů, u kterých dochází ke změnám chování, vhodné může být zvýšení nebo snížení dávky. Lze zvážit také přerušení léčby.

Sebevražedné sklony

Pacienti, u kterých se během léčby ADHD objeví sebevražedné myšlenky nebo chování, mají být ihned vyšetřeni svým lékařem. Má být zvážena možná exacerbace základního psychiatrického onemocnění a možná kauzální role 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 (viz bod 4.8). Má být posouzena rodinná anamnéza a podávání methylfenidátu má předcházet klinické vyšetření tiků nebo Tourettova syndromu. Pacienti mají být pravidelně monitorováni, zda se u nich během léčby methylfenidátem neobjevují nebo nezhoršují tiky. **Monitorování je nutné provést při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě pacienta.**

Úzkost, agitovanost nebo napětí

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

Formy bipolární poruchy

Mimořádná pozornost má být věnována používání stimulantů k léčbě ADHD u pacientů s komorbidní bipolární poruchou (včetně neléčené bipolární poruchy I. 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 musí být monitorováni kvůli symptomům při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta.**

Růst

Při dlouhodobém podávání methylfenidátu dětem byl hlášen středně snížený přírůstek tělesné hmotnosti a zpomalení růstu. 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 je nutné monitorovat růst: výšku, tělesnou hmotnost a chuť k jídlu je nutné zaznamenat nejméně každých 6 měsíců do růstového grafu. U pacientů, kteří nerostou nebo u nich nedochází ke zvyšování jejich výšky nebo tělesné hmotnosti podle očekávání, může být potřeba jejich léčbu přerušit. U dospělých je třeba pravidelně sledovat tělesnou hmotnost.

Epileptické záchvaty

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

Priapismus

V souvislosti s methylfenidátovými přípravky 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 okamžitě rozpoznat serotoninový syndrom. Tyto symptomy mohou zahrnovat změny mentálního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardie, kolísání krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexe, nekoordinace,

rigidita) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzea, zvracení, průjem). Při podezření na serotoninový syndrom musí být užívání methylfenidátu co nejdříve ukončeno.

Zneužití, nesprávné a odlišné užití

Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli riziku odlišného použití (nelegální distribuce), nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

Methylfenidát má být, vzhledem k možnosti zneužití, nesprávného nebo odlišného užití, 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 způsobené užíváním návykových látek (jako jsou komorbidní porucha opozičního vzdorovitého chování 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 ti 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 dlouhodobé 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

O výběru přípravku obsahujícího methylfenidát musí rozhodnout ošetřující specialista individuálně a výběr závisí na zamýšlené délce účinku.

Screening na 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 funkce ledvin či jater, je třeba zvážit ukončení léčby (viz bod 4.8).

Možnost gastrointestinální obstrukce

Protože tableta přípravku Balipre není deformovatelná a nemění znatelně v gastrointestinálním traktu svůj tvar, nemá být běžně podávána pacientům se závažným zúžením gastrointestinálního traktu

(patologickým nebo iatrogenním) nebo pacientům s dysfagií nebo se závažným problémem s polykáním tablet. Byly zaznamenány vzácné případy obstrukčních symptomů u pacientů se známými zúženími ve spojení s užitím léčivých přípravků v nedeformovatelné formě s prodlouženým uvolňováním.

Vzhledem k provedení tablety s prodlouženým uvolňováním má být přípravek Balipre užíván pouze pacienti, kteří jsou schopni polknout celou tabletu. Pacienti mají být informováni, že přípravek Balipre se musí polykat celý a zapít tekutinou. Tablety se nesmí kousat, dělit nebo drtit. Léčivá látka se nachází uvnitř neabsorbovatelného obalu vytvořeném tak, aby uvolňoval methylfenidát kontrolovanou rychlostí. Obal tablety je vyloučen z těla; pacienti se nemají znepokojovat, pokud příležitostně zaznamenají ve své stolici cosi podobného tabletě.

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.

Přípravek Balipre obsahuje laktózu

Přípravek Balipre obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Balipre obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

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

Methylfenidát není metabolizován pomocí cytochromu P450 v klinicky významném rozsahu. Neočekává se, že induktory nebo inhibitory cytochromu P450 mají 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 léčivým přípravkem, který může také zvýšit krevní tlak (viz také body 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. Údaje *in vitro* naznačují, že koncentrace alkoholu nad 10 % zvyšují kumulativní uvolňování methylfenidátu z tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících methylfenidát. Klinický význam tohoto zjištění na expozici methylfenidátu po jeho perorálním podání ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s alkoholem není znám. Proto je pacientům doporučeno zdržet se konzumace alkoholu během léčby.

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 okamžitě rozpoznat symptomy serotoninového syndromu (viz bod 4.4). Při podezření na serotoninový syndrom musí být užívání methylfenidátu co nejdříve ukončeno.

Použití s halogenovanými anestetiky

Existuje riziko náhlého vzestupu krevního tlaku a tepové frekvence v průběhu operačního zákroku. Pokud je plánována operace, nemá se methylfenidát užít v den operace.

Použití s centrálně působícími alfa-2 agonisty (např. klonidinem)

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

Použití s dopaminergními léčivými přípravky

Opatrnost je doporučována 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 zahrnující přibližně 3 400 těhotenství s expozicí v prvním trimestru nenaznačují celkově zvýšené riziko vrozených vad. Bylo zjištěno malé zvýšení výskytu srdečních malformací (souhrnné relativní riziko 1,3; 95% CI 1,0-1,6), 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 kardiorepirační toxicity, konkrétně tachykardie plodu a respiračních potíží.

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

Podávání methylfenidátu v těhotenství se nedoporučuje, pokud není provedeno klinické rozhodnutí, že odložení léčby může znamenat pro těhotenství větší riziko.

Kojení

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

Existuje jeden zaznamenaný případ kojence, u kterého došlo k nespecifickému poklesu tělesné hmotnosti během období expozice. Po přerušení léčby matky methylfenidátem však došlo k zotavení a nárůstu tělesné hmotnosti. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání methylfenidátu.

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 poruchy zraku včetně problémů s akomodací, diplopií a rozmazaným viděním. Může mít středně silný 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 účinky 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 při klinických studiích u dětí, dospívajících a dospělých a ze spontánních hlášení po uvedení přípravku Balipre a dalších přípravků obsahujících methylfenidát-hydrochlorid na trh. Pokud byly frekvence nežádoucích účinků přípravku Balipre odlišné od frekvencí nežádoucích účinků jiných přípravků obsahujících methylfenidát, byla použita nejvyšší frekvence z obou databází.

Stanovení frekvence:

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 účinky					
	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, bulózní onemocnění, exfoliativní onemocnění, kopřivka, pruritus, 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 nálady, tiky*, časná insomnie#, depresivní nálada#, snížené libido#, tenze#, bruxismus*, panická ataka#	Psychotické poruchy*, sluchové, zrakové a taktilní halucinace*, vztek, sebevražedné myšlenky*, změněná nálada, neklid†, plačtivost, zhoršení stávajících tiků nebo Tourettova syndromu*, logorea, hypervigilance, porucha spánku	Mánie*†, dezorientace, porucha libida, stav zmatenosti†, obsedantně-kompulzivní porucha a symptomy (včetně trichotilománie, dermatilománie, kompulzivních myšlenek, kompulze)	Pokus o sebevraždu (zahrnující dokonanou sebevraždu)* †, přechodná depresivní nálada*, abnormální myšlení, apatie†	Bludy*†, poruchy myšlení*, závislost. Případy zneužití a závislosti byly častěji popsány u přípravků s okamžitým uvolňováním.
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě, dyskineze, psychomotorická hyperaktivita, somnolence, parestezie#, tenzní bolest hlavy#	Sedace, tremor†, letargie#		Konvulze, choreatoidní pohyby, reverzibilní ischemický neurologický deficit, neuroleptický maligní syndrom (NMS; hlášení byla ve většině případů nedostatečně dokumentována, pacienti užívali také jiné léčivé přípravky, takže úloha	Cerebrovaskulární poruchy*† (zahrnující vaskulitidu, cerebrální krvácení, cerebrovaskulární příhody, cerebrální arteritidu, cerebrovaskulární okluzi), generalizovaný tonicko-klonický záchvat (grand

					methylnfenidátu není jasná)	mal)*, migréna†, dysfemie
Poruchy oka	Porucha akomodace#	Rozmazané vidění†, suché oko#	Potíže s akomodací, postižení zraku, diplopie			Mydriáza, zvýšený nitrooční tlak, glaukom
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo#				
Srdeční poruchy*	Arytmie, tachykardie, palpitace	Bolest na hrudi	Angina pectoris	Srdeční zástava, infarkt myokardu	Supraventrikulární tachykardie, bradykardie, ventrikulární extrasystoly†, extrasystoly†	
Cévní poruchy*		Hypertenze	Nával horka#		Cerebrální arteritida a/nebo cerebrovaskulární okluze, chladná akra končetin†, Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, orofaryngeální bolest	Dušnost†			Epistaxe
Gastrointestin ální poruchy		Bolest v horní části břicha, průjem, nauzea†, břišní diskomfort, zvracení, sucho v ústech†, dyspepsie#	Zácpa†			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninaminotrans ferázy (ALT)	Zvýšení jaterních enzymů		Abnormální jaterní funkce, včetně akutního jaterního selhání a jaterního kómatu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi†	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, pruritus, vyrážka, kopřivka, hyperhidróza†	Angioneurotický edém, bulózní onemocnění, exfoliativní onemocnění	Makulózní vyrážka, erytém	<i>Erythema multiforme</i> , exfoliativní dermatitida, fixní lékový exantém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, svalové napětí#, svalové spasmy#	Myalgie†, svalové záškuby		Svalové křeče	Trismus^
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie, polakisurie			Inkontinence
Poruchy reprodukční- ho systému a prsu		Erektlní dysfunkce#		Gynekomasti e		Priapismus*, zvýšená a prodloužená erekce*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, růstová retardace při dlouhodobém užívání dětmi*, únava†, podrážděnost#, pocit nervozity#, astenie#, žízeň#	Bolest na hrudi		Náhlá srdeční smrt*	Hrudní diskomfort†, hyperpyrexie
Vyšetření		Změny krevního tlaku a tepové frekvence (obvykle zvýšení)*, pokles tělesné hmotnosti*	Srdeční šelest*		Snížení počtu trombocytů, abnormální počet leukocytů	

* Viz bod 4.4.

Frekvence odvozena z klinických studií u dospělých, nikoli z údajů ze studií u dětí a dospívajících; může být relevantní i pro děti a dospívající.

† Nežádoucí účinky přípravku v klinických studiích u dospělých, které byly hlášeny s vyšší četností 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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, tremor, 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 při předávkování methylfenidátem.

Léčba se skládá z příslušných podpůrných opatření.

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

Intenzivní péče musí být poskytnuta k udržení dostatečné krevní cirkulace a respirace; externí chladičí 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 norepinefrinu 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 pivotalních klinických studiích byl methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním hodnocen u 321 pediatrických pacientů, kteří již byli stabilizováni přípravky s methylfenidátem s okamžitým uvolňováním (*immediate release*, IR) a u 95 pediatrických pacientů, kteří dříve nebyli léčeni IR přípravky s methylfenidátem.

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

Dospělí

U methylfenidátu tablety s prodlouženým uvolňováním byla prokázána krátkodobá účinnost v rozmezí 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 tablety s prodlouženým uvolňováním byl hodnocen ve 2 studiích s fixní dávkou a ve 3 studiích s flexibilní dávkou, a to za pomoci nástrojů k hodnocení závažnosti symptomů 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 symptomů ADHD snížilo z výchozích hodnot na hodnoty dvojitě zaslepeného cílového parametru, což ukazuje na zlepšení závažnosti symptomů ADHD. V jedné studii s fixní dávkou vykázaly všechny dávkové hladiny methylfenidátu tablet s prodlouženým 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 tablety s prodlouženým uvolňováním v dávce 72 mg/den, nikoli však methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním v dávce 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 dvojitě zaslepeného cílového parametru (hodnota p 0,0024).

Ve dvou studiích s flexibilní dávkou byly při léčbě konečnou dávkou methylfenidátu oproti placebo průměrné změny výchozích hodnot celkového skóre Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale

(AISRS) při dosažení kritéria hodnocení stanovené metodou nejmenších čtverců statisticky významné (studie 1: $p = 0,012$; studie 2: $p < 0,001$) (studie 1: -10,6 pro methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním vs -6,8 pro placebo; studie 2: -16,9 pro methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním vs -12,0 pro placebo). Ve třetí studii s flexibilní dávkou (studie 3) vykázal methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem klinicky významně lepší kontrolu příznaků ($p < 0,0001$), měřeno snížením celkového skóre CAARS. Průměrná změna výchozích hodnot celkového skóre symptomů ADHD CAARS-O:SV do konečné návštěvy (8. týden) stanovená metodou nejmenších čtverců byla -10,9 u skupiny léčené methylfenidátem ve formě tablet s prodlouženým 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 ($p = 0,0037$). Průměrný rozdíl od placeba stanovený metodou nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) byl -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 ($p = 0,0063$). Průměrný rozdíl oproti placebu stanovený metodou nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) byl -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 na snížení symptomů ADHD. V jedné otevřené komunitní studii vykázala léčba methylfenidátem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním trvající 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 tablety 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 trvající 48 týdnů, kde dospělí s ADHD dostávali methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním s průměrnou konečnou dávkou 46,6 mg/den, byla na konci studie prokázána změna výchozích hodnot průměrného skóre příznaků ADHD dle DSM-IV CAARS o -17,2. Ve čtvrté studii byl methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním hodnocen v 52 týdnů trvající otevřené klinické studii u subjektů, které předtím dokončily krátkodobou, placebem kontrolovanou studii a krátkodobé otevřené prodloužení. Dospělí s ADHD, kteří dostávali methylfenidát tablety 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 na konci 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 vnější potah tablety rozpustí, což zajistí počáteční maximální koncentraci methylfenidátu za asi 1 až 2 hodiny. Methylfenidát obsažený ve dvou vnitřních vrstvách léčivého přípravku 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 tablety 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 methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podaného jednou denně je srovnatelný s obvyklými lékovými formami s okamžitým uvolňováním.

Po podání methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v dávce 18 mg 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), $AUC_{\inf}$ $41,8 \pm 13,9$ (ng $\times$ 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 podávání jednou denně, což naznačuje, že nedochází k významné akumulaci methylfenidátu. AUC a $t_{1/2}$ po opakovaném podávání jednou denně jsou podobné AUC a $t_{1/2}$ po první dávce methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním 18 mg.

Po podání methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v jednorázové dávce 18 až 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 po perorálním podání dospělým byl přibližně 3,5 hod. Poměr methylfenidátu vázaného na bílkoviny a jeho metabolitů je přibližně 15%. Distribuční objem methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je přibližně 13 l/kg.

Biotransformace

U člověka je methylfenidát primárně metabolizován deesterifikací na kyselinu alfa-fenyl-piperidinovou (PPA, přibližně 50násobek hladiny nezměněné látky), která má malou nebo žádnou farmakologickou účinnost. U dospělých je podle hodnocení metabolismu na PPA metabolismus methylfenidátu tablet s prodlouženým uvolňováním podávaného jednou denně podobný metabolismu methylfenidátu podávaného třikrát denně. Metabolismus jednorázových a opakovaných dávek methylfenidátu tablet s prodlouženým uvolňováním podávaného jednou denně je podobný.

Eliminace

Eliminační poločas methylfenidátu tablet s prodlouženým uvolňováním u dospělých po podání methylfenidátu 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 prodlouženým uvolňováním po podání po snídani s vysokým obsahem tuku a nalačno.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků byly průměrné hodnoty na dávku upravené $AUC_{\inf}$ pro methylfenidát tablety s prodlouženým uvolňováním 36,7 ng.hod/ml u mužů a 37,1 ng.hod/ml u žen; mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány rozdíly.

Rasa

U zdravých dospělých, kterým byl podán methylfenidát tablety s prodlouženým 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 prodlouženým uvolňováním nebyla u dětí do 6 let studována. U dětí ve věku 7 – 12 let byly farmakokinetické parametry methylfenidátu tablet s prodlouženým 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 nejsou s použitím methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním žádné zkušenosti. Po perorálním podání radioaktivně označeného methylfenidátu byl methylfenidát extenzivně metabolizován a přibližně 80 % radioaktivity se vyloučilo močí ve formě PPA. Vzhledem k tomu, že renální clearance není významnou cestou clearance methylfenidátu tablet s prodlouženým uvolňováním, neočekává se, že by porucha funkce ledvin měla významný vliv na jeho farmakokinetiku.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou s použitím methylfenidátu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním žádné zkušenosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Při celoživotních studiích kancerogenity na potkanech a myších 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 maternální toxicita byla zaznamenána u potkanů při dávkách toxických pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelóza
Makrogol
Kyselina jantarová
Magnesium-stearát
Chlorid sodný
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Černý oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva tablety

Acetát celulózy
Makrogol

Průhledná potahová vrstva

Hypromelóza
Makrogol
Koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH)

Barevná potahová vrstva

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Triacetin

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172) (18mg tablety)

Červený oxid železitý (E172) (18mg, 27mg, 54mg tablety)

Černý oxid železitý (E 172) (27mg tablety)

Indigokarmín (E 132) (45mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička se dvěma nádobkami vysoušedla, s PP a HDPE dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikosti balení: 28 tablet s prodlouženým uvolňováním, 30 tablet s prodlouženým uvolňováním, 60 tablet s prodlouženým uvolňováním (2x30) nebo 90 tablet s prodlouženým uvolňováním (3x30)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.

Želetavská 1449/9

140 00 Praha 4 - Michle

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Balipre 18 mg: 06/205/25-C

Balipre 27 mg: 06/206/25-C

Balipre 36 mg: 06/207/25-C

Balipre 45 mg: 06/209/25-C

Balipre 54 mg: 06/208/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 2. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2026